UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 28

VACCINOTHÉRAPIE

DE LA

FIÈVRE THYPHOÏDE

ETUDE ANALYTIQUE PRATIQUE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 14 Mars 1914

PAR

Pierre REVEILHE

Né à Montpellier, le 13 juillet 1885

INTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

RAUZIER, professeur, *Président.*
CARRIEU, professeur.
EUZIERE, agrégé. } *Assesseurs*
LISBONNE, agrégé.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1914

VACCINOTHÉRAPIE

DE LA

FIÈVRE TYPHOÏDE

ÉTUDE ANALYTIQUE PRATIQUE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

N° 28

FACULTÉ DE MÉDECINE

VACCINOTHÉRAPIE

DE LA

FIÈVRE THYPHOÏDE

ÉTUDE ANALYTIQUE PRATIQUE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 14 Mars 1914

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PAR

Pierre REVEILHE

Né à Montpellier, le 16 juillet 1885

INTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

RAUZIER, professeur, *Président.*
CARRIEU, professeur.
EUZIERE, agrégé. } *Assesseurs.*
LISBONNE, agrégé.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1914

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM. MAIRET (✲)	DOYEN.
SARDA	ASSESSEUR.
IZARD	SECRÉTAIRE

Professeurs

Pathologie et thérapeutique générales	MM. GRASSET (O ✲).
Clinique chirurgicale	TEDENAT (✲).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✲).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (✲)
Clinique ophtalmologique	TRUC (O ✲).
Chimie médicale	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS (✲).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL (✲).
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (H).
Clinique médicale	RAUZIER (✲).
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✲), HAMELIN (✲),

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé libre.
Clinique annexe des maladies des vieillards	EUZIERE, agrégé.
Pathologie externe	LAPEYRE, agr. l. (ch. de c.)
Clinique gynécologique	DE ROUVILLE, prof.-adj.
Accouchements	PUECH, profes.-adjoint.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, a. l. (ch. de c.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, profes.-adj.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN, agrégé libre.
Accouchements	P. DELMAS, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. CABANNES.	MM. ETIENNE.
GRYNFELTT.	DERRIEN.	RIMBAUD.
LAGRIFFOUL.	P. DELMAS.	ROGER.
LEENHARDT.	MASSABUAU.	LISBONNE.
GAUSSEL.	EUZIERE.	MARQUÈS, ch. des F.
RICHE.	J. DELMAS.	

Examinateurs de la thèse ;

MM. RAUZIER, professeur, *président.*	MM. EUZIERE, *agrégé.*
CARRIEU, professeur.	LISBONNE, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA FEMME

MEIS ET AMICIS

P. RÉVEILHE.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAUZIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CARRIEU

A MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ EUZIÈRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ RIMBAUD

A MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ LISBONNE

A MES MAITRES

DE CONFÉRENCES D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MESSIEURS LES PROFESSEURS-AGRÉGÉS GAUSSEL, RICHE SOUBEYRAN, ROGER ET A MONSIEUR LE DOCTEUR RIVES.

P. RÉVEILHE.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

1907. Monsieur le Professeur FORGUE
Monsieur le Professeur TRUC
1908. Monsieur le Professeur VIRES
Monsieur le Professeur GRASSET

INTERNAT

1910. Monsieur le Professeur BAUMEL
Monsieur le Principal VEDEL
1911. Monsieur le Professeur ESTOR
Monsieur le Professeur-agrégé VEDEL
1912. Monsieur le Professeur-agrégé LEENHARDT
Monsieur le Professeur CARRIEU
1913. Monsieur le Professeur RAUZIER
Monsieur le Professeur VALLOIS
1914 Monsieur le Professeur-agrégé EUZIÈRE

P. RÉVEILHE.

DU MÊME AUTEUR

Phlébite syphilitique du membre supérieur. *Société des Sciences médicales de Montpellier*, 18 décembre 1908 (en collaboration avec M. le professeur-agrégé Rimbaud).

Hématurie symptomatique d'une tuberculose rénale chez une fillette de six ans (Leçon clinique du professeur Baumel, recueillie et publiée par le docteur Réveilhe dans le *Journal des Praticiens*, 23 juillet 1910).

Un calcul vésical chez un enfant de cinq ans (Leçon clinique du professeur Baumel, recueillie et publiée par le docteur Réveilhe dans les *Annales de Médecine et de Chirurgie infantiles*, 15 juin. 1910).

Cirrhose hypertrophique chez une éthylique avec réaction de Wassermann positive. *Société des Sciences médicales de Montpellier*, 7 mars 1913 (en collaboration avec le docteur Anglada).

L'arsénobenzol dans l'angine de Vincent. *Progrès Médical*, 15 février 1913 (en collaboration avec le docteur Anglada).

Syndrome médiastinal avec compression de la veine cave supérieure, épanchement hémorragique à répétition de la plèvre gauche. Présence de cellules à type pseudo-néoplasique (en collaboration avec le docteur Anglada).

Tuberculoses multiples du cerveau et des méninges. *Société des Sciences médicales de Montpellier*, 9 mars 1913 (en collaboration avec M. le professeur Rauzier et le docteur J. Baumel).

Un cas de paraplégie par compression médullaire chez un spécifique. Dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien. *Société des Sciences médicales de Montpellier*, 16 mai 1913 (en collaboration avec le docteur J. Baumel).

VACCINOTHERAPIE

DE LA

FIÈVRE TYPHOÏDE

ÉTUDE ANALYTIQUE PRATIQUE

INTRODUCTION

Il est fréquent d'entendre opposer à la stagnation de la thérapeutique médicale les progrès de la méthode chirurgicale; c'est un lieu commun facile qui alimente bien souvent la conversation dans les milieux extra-scientifiques. Pourtant n'est-ce pas là une injustice de plus consacrée par l'usage, injustice basée, comme tant d'autres, sur la mauvaise foi ou l'ignorance? En effet, si l'on veut jeter les yeux sur le siècle qui vient de s'écouler, il apparaît qu'il a été, pour la médecine, une ère de progrès incontestable, riche en découvertes spéculatives et pratiques.

Sans entrer plus avant dans le terrain des considérations générales, il nous suffira de parcourir l'histoire de la thérapeutique de la fièvre typhoïde pour montrer tous les progrès réalisés depuis une conquantaine d'années.

Les praticiens qui ont derrière eux une longue carrière doivent se souvenir de ces épidémies de fièvre typhoïde qui emplissaient les salles des hôpitaux et faisaient de si nombreuses victimes. Dans ces épidémies c'était souvent sous une forme grave que se manifestait la maladie. Dès le début les sujets étaient frappés de stupeur et ne sortaient de leur état de prostration que pour présenter du délire et de l'agitation : la forme ataxo-adynamique sévissait, entraînant souvent la mort du patient, comportant de nombreuses et de graves complications, suivies enfin, dans les cas heureux, d'une pénible et longue convalescence. Castaigne dit à ce propos :

« Il n'y a d'ailleurs qu'à lire les descriptions de la fièvre typhoïde, telles qu'elles ont été faites il y a vingt ans et à se reporter aux cas que nous soignons à l'heure actuelle, pour se rendre compte que si la cause de la maladie est toujours la même (infection par le bacille d'Eberth), les réactions morbides dues à cette infection se sont considérablement modifiées.

» Je sais bien qu'autrefois il y avait, comme maintenant, des fièvres typhoïdes atténuées ; je sais bien aussi que les maladies bénignes appelées fièvres muqueuses ou embarras gastrique fébrile, sont englobées aujourd'hui dans le groupe des fièvres typhoïdes, ce qui est une cause de diminution de la gravité globale de cette maladie.

» Mais même si l'on tient un grand compte de ce fait qu'on porte le diagnostic de fièvre typhoïde dans des cas bénins qui, autrefois, n'étaient pas catalogués sous ce titre, il n'en est pas moins vrai que les cas graves de fièvre typhoïde à forme ataxo-adynamique, sont devenus une très rare exception, alors qu'autrefois ils étaient fréquents ; il n'est pas douteux également que la fièvre typhoïde est moins fréquente : et tout cela est attribuable aux progrès

de la médecine, tout comme la baisse de la mortalité de la diphtérie. »

La découverte du bacille d'Eberth et la constatation de la présence fréquente de ce bacille dans l'eau, en éclairant d'un jour nouveau l'étiologie de la dothiénentérie, permirent de jeter les bases d'une prophylaxie efficace. Ce fut un progrès considérable. Dès lors, on se rendit compte de l'importance qu'avait l'eau dans la production des épidémies et de l'avantage qu'il y avait à la purifier pour les restreindre ou les faire disparaître. Ensuite la balnéothérapie, qui s'est généralisée depuis une vingtaine d'années, a constitué une nouvelle amélioration de la thérapeutique antityphique. Elle a diminué la mortalité d'une façon considérable et a modifié l'allure de la maladie: « Il serait intéressant, dit Castaigne, de faire la courbe du nombre des adeptes que cette thérapeutique a faits depuis 1871, date à laquelle Frantz Glénard fit connaître les bienfaits du système de Brandt; cette courbe présenterait une ligne ascendante, d'abord légèrement, puis très rapidement; et si l'on construisait une courbe de la gravité globale annuelle de la fièvre typhoïde, je suis persuadé qu'on verrait que cette courbe est inversement proportionnelle à la précédente; c'est-à-dire que la confrontation de ces deux courbes montrerait qu'au fur et à mesure que la balnéothérapie était de plus en plus adoptée, la mortalité de la fièvre typhoïde diminuait d'une façon parallèle; il y aurait là une preuve évidente de l'action utile de cette thérapeutique ».

Enfin dans ces dernières années, la vaccination antityphique préventive est venue améliorer les mesures prophylactiques que l'on possédait déjà contre l'infection éberthienne. Cette vaccination préventive a déjà fourni des résultats susceptibles de lui attirer l'attention sym-

pathique de tout le corps médical. Il nous suffira de citer quelques chiffres pour mettre en lumière les effets de cette méthode. « Dans la marine depuis le 5 avril 1912, date à laquelle la vaccination facultative a été autorisée jusqu'au 5 avril 1913, 3.652 hommes ont été immunisés à l'aide du vaccin, mis à la disposition du département par le professeur Chantemesse; sur ces 3.652 cas aucun accident n'a été constaté; les réactions locales ou générales n'ont pas dépassé le degré normal; enfin aucun d'entre eux n'a été atteint par la fièvre typhoïde » (circulaire du ministre de la Marine, 2 juillet 1913).

Les résultats obtenus au Maroc avec le vaccin de Vincent sont aussi satisfaisants: actuellement sur 4.000 hommes de troupe, on compte à peine deux typhoïdes.

A Avignon, lors de la dernière épidémie, 2.000 soldats furent vaccinés et n'eurent pas la typhoïde, tandis que 155 cas furent constatés sur les 634 soldats qui n'avaient pas été vaccinés.

Il restait un dernier pas à franchir: trouver une méthode curative aussi efficace; c'est dans ce but que la vaccinothérapie a été appliquée. Si les résultats actuels de cette dernière ne sont pas aussi brillants que ceux de la vaccination préventive, ils sont tout de même intéressants.

L'emploi des cultures chauffées dans le traitement de la fièvre typhoïde a été fait pour la première fois, en 1892, par Eugène Fraendel, de Hambourg, qui, de 1892 à 1893, traita par cette méthode 57 malades.

Wrigth, en 1896, fit quelques essais de vaccinothérapie et fut suivi de près par Pfeiffer, Kolle, Shiga et Lipstein. Puis viennent les travaux de Birt (1906), de Leishman et de Kennedy (1907), de Pescarole et Quadrone, Hollis, Wilson, Pollock, Sadler et Richardson.

Mais toutes ces recherches ne portèrent que sur un petit

nombre de cas puisque Meakins et Forster, dans leur *Revue Générale,* publiée en juin 1911, ne réunirent qu'un total de 127 observations, dont 41 personnelles.

Depuis, cette méthode a été pratiquée un peu partout et par de nombreux auteurs, en Allemagne, en Angleterre, aux Etats-Unis, en Autriche, en Russie et en Italie. Les premiers essais furent faits en France par Chantemesse avec un vaccin chauffé à 60°. Ensuite la méthode a été utilisée par MM. Ardin-Delteil, Sacquepée et Chevrel, Thiroloix, Boînet, Netter, Josué et Belloir, Vincent, Variot, Emile Weill, Rispail, Mossé, Euzière, Nicolle, Connor et Conseil.

Dans notre travail, nous étudierons successivement les principales méthodes de vaccinothérapie en nous appuyant sur les travaux les plus connus, et nous apporterons les résultats des observations que nous a communiquées M. le professeur Euzière. Nous tâcherons enfin de mettre en lumière la valeur thérapeutique de la bactériothérapie sans aucune prévention.

PREMIÈRE PARTIE

GÉNÉRALITÉS

CHAPITRE PREMIER

DE LA VACCINOTHÉRAPIE EN GÉNÉRAL

La *vaccinothérapie* est le traitement curatif des maladies par inoculation directe à l'organisme d'un virus atténué ou stérilisé.

Les vaccins ont été employés pendant longtemps à titre exclusivement prophylactique, mais, depuis quelques années déjà, ils sont entrés dans le domaine de la thérapeutique curative. A l'heure actuelle la vaccinothérapie occupe une place importante à côté de la sérothérapie.

C'est Sir A. Wright qui, pour la plus grande part, a montré que l'on pouvait augmenter la résistance de l'individu à un microbe donné, au cours d'une maladie, par l'inoculation d'un vaccin spécifique. Ses travaux ont établi qu'il était possible de rendre cette résistance plus ou moins complète et durable même si l'on était en présence d'une maladie ayant peu de tendance à conférer l'immunité par une première atteinte.

a) *Mode d'action des vaccins.* — Il est utile, en premier lieu, de rappeler quelques notions générales sur l'immunité pour exposer clairement le mode d'action des vaccins.

L'*immunité* est l'état, naturel ou acquis, dans lequel un organisme possède des moyens de défense suffisamment développés pour rendre inoffensif un agent infectieux ou toxique introduit dans cet organisme.

On distingue l'immunité *naturelle* et l'immunité *acquise*. Cette dernière est *spontanée* lorsqu'elle est due à une maladie antérieure, ou *provoquée* lorsqu'elle est due à l'intervention de l'expérimentateur ou du médecin. Enfin, elle est *active* lorsqu'elle succède à une vaccination et *passive* lorsqu'elle est obtenue par la sérothérapie.

Avec le vaccin, on injecte directement l'antigène à l'organisme humain et ce dernier doit réagir par la production d'anticorps spécifiques. Ce n'est plus comme dans la sérothérapie où l'organisme reçoit les anticorps tout préparés; il faut que l'économie les fabrique elle-même; c'est pour cela que l'immunité obtenue est dite active.

Cette immunité exige un certain temps pour se constituer, mais aussi elle est plus durable que l'immunité passive qui est très passagère. Les vaccins peuvent être employés à titre curatifs, car si l'immunité est assez longue à obtenir, il existe déjà au bout de vingt-quatre heures une action curative réelle.

b) *Nature des vaccins. — Stock vaccins et auto-vaccins.* — Les vaccins ne sont autre chose que des émulsions microbiennes que l'on conserve en tubes scellés.

Il y a des vaccins préparés à l'avance à l'aide d'un échantillon microbien déterminé. Ce sont ces vaccins qui sont livrés par les laboratoires et que les Anglais ont appelés des *stock vaccins*. Ils sont dosés et spécialisés par leur provenance et leur variété bactériologique.

A côté de ces produits nous avons les *auto-vaccins* qui sont préparés extemporanément et permettent d'employer

comme souche vaccinifère, non plus un échantillon microbien quelconque correspondant bactériologiquement à l'infection à combattre, mais l'échantillon microbien provenant du malade même à traiter, échantillon qui est isolé soit des lésions accessibles, soit du sang, soit des urines du malade.

On doit en effet tenir compte que la spécificité pathologique des microbes est loin de correspondre à leur spécificité bactériologique, telle que nous la comprenons actuellement. Le streptocoque de l'abcès chaud est différent du streptocoque de la phlébite ou de celui de la septicémie.

Si donc on prépare un vaccin avec un streptocoque de provenance étrangère, il y a des chances pour que nous ne produisions pas dans l'organisme des anticorps spécifiques pour le microbe dont le malade est porteur. C'est peut-être la cause de l'échec de quantités de sérums et de vaccins.

Cette méthode des *auto-vaccins* apparaît comme très avantageuse en théorie; mais en pratique il ne faut pas oublier que la préparation des vaccins exige une technique rigoureuse et que des cliniciens, si exercés soient-ils, peuvent n'être pas à même de se livrer à des manipulations dont seuls sont capables les gens de laboratoire.

Préparation des auto-vaccins. — L'emploi des vaccins autogènes oblige à faire pour chaque malade un vaccin spécial.

Les méthodes utilisées pour préparer ces vaccins sont assez nombreuses, mais on peut les schématiser de la façon suivante.

Les microbes destinés à produire le vaccin sont cultivés sur milieu solide, puis on émulsionne ces cultures dans de l'eau physiologique et on stérilise l'émulsion soit par la

chaleur, soit par un procédé chimique. Si l'on utilise cette dernière méthode, on emploie, le plus souvent, pour la stérilisation, l'acide phénique en solution étendue à 0,5 p. 100.

Le vaccin stérilisé par la chaleur est préparé de la façon suivante : on chauffe l'émulsion microbienne au bain-marie à 56° pendant deux fois une heure à vingt-quatre heures d'intervalle. On additionne à nouveau d'eau physiologique en proportion voulue et on répartit en ampoules que l'on soumet à un nouveau chauffage à 56° pendant une heure. La force du vaccin est calculée d'après le nombre de bacilles qu'il contient par centimètre cube.

La *vaccinothérapie,* basée sur les principes précédemment énoncés a été appliquée à un grand nombre de maladies. On la pratique dans les affections gonococciques, dans les affections coli-bacillaires, streptococciques, staphylococciques, dans une série d'affections dont l'agent microbien n'est pas déterminé et enfin dans la fièvre typhoïde.

CHAPITRE II

DÉFINITION

La vaccinothérapie antityphique est une méthode thérapeutique qui consiste à inoculer à un malade atteint de septicémie éberthienne un vaccin antityphique, c'est-à-dire un antigène constitué soit par des cultures de bacilles typhiques tués ou atténués, soit par des extraits bacillaires (autolysats).

Dans cette pratique, on emploie en somme pour le traitement de la fièvre typhoïde, les mêmes vaccins employés actuellement à titre préventif. Il y a donc une différence essentielle entre la vaccinothérapie et la sérothérapie, cette dernière utilisant des sérums d'animaux immunisés.

Dans la sérothérapie on injecte dans l'organisme malade des anticorps tout préparés, dans la vaccinothérapie au contraire, on inocule le virus lui-même qui va provoquer une réaction salutaire de l'économie et hâter la fabrication des anticorps par l'organisme. Il faut également séparer la vaccination préventive de la vaccination curative ; tout en utilisant les mêmes moyens, elles ont des buts différents.

Quoi qu'il en soit, ce terme de vaccinothérapie prête à confusion. Il éveille, en effet, dans l'esprit des idées opposées, vaccin étant synonyme de prophylaxie et thérapeutique indiquant une action curative. Ces deux mots ont été malencontreusement alliés. Aussi certains auteurs ont-ils

proposé de lui substituer celui de bactériothérapie qui définirait mieux le principe de la méthode qui nous intéresse.

Vaccins antityphiques

Les vaccins antityphiques employés dans un but prophylactique ou curatif sont très nombreux. Ils sont constitués par des cultures de bacilles d'Eberth vivants, atténués, ou tués par différents moyens, ou bien encore par des extraits bacillaires. On peut les classer de la façon suivante :

1° Cultures de bacilles typhiques vivants ;
2° Cultures de bacilles typhiques tués par la chaleur ;
3° Cultures de bacilles typhiques tués par des substances antiseptiques ;
4° Extraits bacillaires ou autolysats ;
5° Cultures de bacilles typhiques stérilisées par les rayons ultra-violets ;
6° Vaccins sensibilisés ;
7° Vaccins additionnés de sérum antityphique ;
8° Auto-vaccins.

1° *Cultures de bacilles vivants.* — Après les recherches de Gersin, Gaffy et Pfeiffer, Pescarolo et Quadrone, en 1908, ont cherché à utiliser pour la vaccination des cultures de bacilles vivants. Ils se sont servis de cultures sur agar, vieilles de quinze à vingt jours, maintenues pendant quelques heures à l'étuve à 45°-50°.

Plus récemment, MM. Nicolle, Conor et Conseil, ont préparé un vaccin en ensemençant à la pipette des tubes d'agar sans peptone, avec une dilution étendue d'une culture de bacilles d'Eberth de vingt-quatre heures. Après un séjour à l'étuve de quinze heures, on enlève l'eau de condensation des tubes et on la remplace par du sérum physiolo-

gique. On fait ainsi une émulsion que l'on chauffe à 46° pendant 25 minutes. Cette température est insuffisante pour tuer les bacilles. On centrifuge et on émulsionne le culot que l'on soumet à une seconde centrifugation partielle. Le liquide surnageant constitue une émulsion qui contient par goutte 400 millions de bacilles. Ce vaccin a été employé à titre curatif et prophylactique. Les injections de ces bacilles vivants chez les typhiques paraissent inoffensives et déterminent une production considérable de substances immunisantes.

2° *Cultures de bacilles tués par la chaleur.* — Les trois vaccins de ce genre les plus connus et les plus anciens sont ceux de Pfeiffer et Kolle, Wright et Chantemesse.

Pfeiffer et Kolle ont fait leur vaccin avec des cultures sur gélose de 18 heures, qu'ils diluaient dans du sérum physiologique. Cette émulsion chauffée à 60°, pendant une à deux heures, était additionnée d'une faible quantité d'acide phénique. Répartie en flacons, elle était de nouveau chauffée à 60° pendant une demi-heure.

Wright préparait son vaccin avec une culture sur bouillon peptoné de dix à douze jours, tuée par un chauffage à 60° et additionnée d'une faible proportion de lysol. Ce vaccin renfermait de 1.000 à 1.500 millions de bacilles par centimètre cube. Plus tard, Leishman, Semple et Harrisson en modifièrent la préparation.

Chantemesse se sert de cultures sur gélose, de vingt-quatre heures, émulsionnées dans du sérum artificiel et chauffées à 56° pendant 45 minutes. Il ajoute 2,5 p. 100 de crésol.

3° *Cultures de bacilles tués par des substances antiseptiques.* — Pour éviter les inconvénients de la chaleur qui, pour certains auteurs, peut diminuer la valeur immuni-

sante de l'antigène, on s'est servi de substances antiseptiques pour stériliser les cultures.

Semple et Matson ont proposé d'employer l'acide phénique à 0,05 p. 100.

D'autres ont utilisé la formaline, le tricrésol, etc

Senez et Ranque se servent de l'iode dont ils se débarrassent par l'hyposulfite. Ces divers procédés présentent un inconvénient: l'antiseptique, qu'il est difficile d'éliminer complètement, altère les bacilles avec lesquels il reste en contact.

Vincent se sert de l'éther pour stériliser les cultures d'Eberth. Il fait ainsi des autolysats et des vaccins polyvalents sur lesquels nous reviendrons plus tard.

4° *Extraits bacillaires.* — Ces extraits, sur lesquels nous ne voulons pas insister sont assez nombreux. Parmi les plus connus, citons ceux de Wassermann, de Shiga et Neisser, de Brieger et Meyer, de Conradi, de Bassenge et Mayer et enfin celui de Richardson.

5° *Cultures stérilisées par les rayons ultra-violets.* — M. Renaud stérilise les cultures de bacilles d'Eberth en les exposant aux rayons d'une lampe à vapeur de mercure en quartz. Ces cultures ainsi stérilisées gardent leurs propriétés physiques et chimiques et abandonnent une partie de leur pouvoir toxique. Enfin, elles permettent d'obtenir une excellente immunisation active.

6° *Vaccins sensibilisés.* — Les vaccins sensibilisés ont été imaginés par Besredka. Des cultures de bacille d'Eberth, additionnées de sérum artificiel, sont mélangées avec du sérum antityphique. Après 24 heures de contact on décante, et le sédiment bacillaire lavé au sérum artificiel est chauffé à 56° pendant une heure. Nous reviendrons

plus loin sur la constitution de ce vaccin. Ces cultures ont été ainsi imprégnées de leur sensibilisatrice spécifique.

« L'addition de sérums spécifiques à des corps de microbes, dit Besredka, ayant été prouvée comme préjudiciable, nous nous proposâmes de n'emprunter aux sérums que les substances spécifiques tout en éliminant les matières albuminoïdes et autres qui se trouvent en abondance dans les sérums.

» Pour réaliser cette sélection, nous ne pûmes évidemment faire mieux que nous adresser aux microbes mêmes contre lesquels sont dirigés les sérums. Nous savons, depuis l'expérience d'Ehrlich et Morgenroth, que toute cellule, et en particulier tout microbe, mis au contact avec l'anticorps correspondant, fixe ce dernier, et cela à l'exclusion de toute autre substance contenue dans le sérum.

» Les vaccins sensibilisés sont atoxiques, vu que l'endotoxine des corps de microbes est neutralisée par la substance spécifique du sérum. Le fait de s'être incorporé la sensibilisatrice favorise notablement la phagocytose des microbes : les tissus se trouvent ainsi rapidement déblayés des éléments étrangers, des microbes sensibilisés en l'espèce.

» L'immunité conférée par les vaccins sensibilisés apparaît très vite, vingt-quatre ou quarante-huit heures après l'injection. »

7° *Vaccins additionnés de sérum antityphique.* — James Lévy, Triglia et Mazzuoli, ont essayé de combiner les effets de l'immunisation passive et ceux de l'immunisation active. Ces vaccins-sérums ne sont guère employés. Pétruschky a traité dix-sept cas de typhoïde avec une culture stérilisée par la chaleur à laquelle il avait ajouté du sérum antityphique.

8° *Auto-vaccins.* — Semple, Smallman, Pollak et Wilson ont été les premiers à se servir d'un vaccin fait avec des bacilles pris sur le malade lui-même.

Josué et Belloir ont repris cette méthode et l'ont appliquée à un certain nombre de malades. Nous exposerons plus loin les résultats de leurs travaux.

DEUXIÈME PARTIE

LA VACCINOTHÉRAPIE AVEC LE VACCIN SENSIBILISÉ DE BESREDKA

Vaccin de Besredka

Le vaccin de Besredka est une émulsion de bacilles d'Eberth vivants et sensibilisés.

Besredka avait remarqué que, si on mélangeait plusieurs doses mortelles de bacilles typhiques vivants avec du sérum normal et chauffé de lapin, et que, si on injectait le mélange dans le péritoine du cobaye, l'animal ne succombait pas. Les bacilles étaient devenus inoffensifs. Plus tard en injectant des bacilles typhiques seuls, après qu'ils avaient été en contact avec du sérum de bœuf et séparés de ce dernier par centrifugation, il vit que l'effet était le même; ces bacilles se montraient parfaitement vivants, mais fortement atténués dans leur virulence.

Le pouvoir stimulant du sérum donne, dans ce cas, aux leucocytes un surcroît d'activité, et, d'autre part, son pouvoir agglutinant immobilise et réunit en amas les bacilles, les livrant ainsi sans défense aux leucocytes.

Besredka a substitué au sérum normal du sérum d'animal préalablement immunisé contre le microbe qu'il voulait transformer en vaccin.

En mettant en contact pendant quelques heures des bacilles d'Eberth avec un sérum antityphique dont on a dé-

truit l'alexine par un chauffage à 56°, les bacilles fixent électivement la sensibilisatrice. Ces microbes restent imprégnés d'anticorps. « Ces bacilles qui se sont, pour ainsi dire, teints de ce qu'il est convenu d'appeler la sensibilisatrice du sérum, constituent le virus-vaccin sensibilisé. Qu'il s'agisse de cellules ou de microbes, dès qu'ils sont chargés de la substance fixatrice, ils deviennent, presque instantanément la proie des phagocytes, alors que, dans des conditions normales, ces mêmes éléments auraient demandé des heures et des jours pour être complètement phagocytés ».

Les microbes teints de sensibilisatrice se bactériolysent quand on les met en présence de sérum normal en l'absence de tout leucocyte. Dans ces conditions l'alexine du sérum normal, par suite de la présence de l'ambocepteur spécifique, peut à son tour venir imprégner ces bacilles et exercer à leur égard son action destructive.

Les bacilles vivants sensibilisés sont dénués de virulence et sont très facilement détruits dès qu'ils sont introduits dans l'organisme.

Pour préparer ce vaccin on se sert de cultures de bacilles d'Eberth sur gélose, mises à l'étuve pendant vingt-quatre heures. On fait une émulsion avec une petite quantité de sérum physiologique et on ajoute quelques gouttes de sérum de cheval immunisé contre la typhoïde. Les bacilles agglutinés et précipités laissés au repos pendant vingt-quatre heures sont centrifugés. Avec le culot ainsi obtenu, on fait une émulsion dans de l'eau stérilisée. Cette émulsion répartie en tubes, scellés à la lampe, constitue le vaccin sensibilisé de Besredka. Un centimètre cube de ce vaccin contient 500.000.000 de bacilles.

Travaux de Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud

Ce fut dès novembre 1911 qu'Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud commencèrent leurs recherches et les poursuivirent jusqu'à ces temps derniers, arrivant ainsi à rassembler 37 observations. Ils apportèrent les résultats de leurs études au XIII[e] Congrès français de médecine.

Ils commencèrent leurs expériences avec la plus grande prudence, n'employant tout d'abord que des doses très faibles de vaccin. Suivant les préceptes de Besredka pour la vaccination préventive, ils faisaient, à huit jours d'intervalle, deux injections de 1 cc. et de 2 cc.

Par la suite, ils ont été amenés à reconnaître qu'il n'y avait aucun inconvénient à injecter des doses plus fortes et à rapprocher les injections, en faisant celles-ci à trois jours d'intervalle les unes des autres. Au début la vaccination était appliquée chez tous les malades à quelque date qu'ils fussent de leur typhoïde. Mais bientôt les auteurs s'aperçurent qu'il n'y avait d'avantages réels à suivre cette méthode que chez les sujets que l'on voyait dans les dix premiers jours de leur maladie.

Dans tous leurs essais, Ardin-Delteil et ses collaborateurs ont employé le vaccin sensibilisé vivant de Besredka. Chez tous les malades le diagnostic clinique fut confirmé par le séro-diagnostic et quelquefois même par l'hémoculture, dans les cas où le séro pouvait paraître douteux.

Le traitement général fut en tous points semblable à celui qui est habituellement institué dans le service de M. Ardin-Delteil : diète liquide, lait et tisanes, potion tonique à l'extrait de kola, potion sédative et antithermique au pyramidon.

Les malades reçurent en général quatre injections de

vaccin : une tous les trois jours. La première injection était de 1 cc., la deuxième de 2 cc., et les deux dernières, de 3 cc.

Les essais portèrent sur 37 malades. Sur ces 37 cas on ne relève aucun décès et deux rechutes seulement, soit 100 p. 100 de guérisons et 5,4 p. 100 de rechutes.

La durée moyenne de la maladie a été de 26,6 journées, se répartissant ainsi :

Malades injectés du premier au cinquième jour : durée, 19 jours.

Malades injectés du cinquième au dixième jour : durée 23,4 jours.

Malades injectés au-delà du dixième jour, durée : 34,6 jours.

Si l'on compare ces chiffres à ceux obtenus pour les cas de fièvre typhoïde traités dans le service de M. Ardin-Delteil du 1er novembre 1910 au 1er septembre 1912, par les moyens thérapeutiques ordinaires, on voit que pour 179 cas de maladie on a 15 décès, soit une mortalité moyenne de 8,38 p. 100 et une proportion de guérisons de 91,62 p. 100, 16 rechutes, soit une moyenne de 9,75 p. 100. La durée moyenne de la maladie a été de 32,7 journées.

Il découle de cette comparaison que la thérapeutique par le vaccin sensibilisé vivant n'a donné aucun décès et une proportion de rechutes de 5,4 p. 100, inférieure à la moyenne de 9,75 p. 100, donnée par les cas non traités.

	Cas non traités	Cas traités par le vaccin sensibilisé vivant
Nombre de cas	179	47
Décès	15, soit 8,48 %	0
Guérisons	164 — 91,62 %	37, soit 100 %
Rechutes	16 — 9,75 %	2 — 5,4 %
Moyenne de la durée de la maladie	37.2 jours	26,6 jours 19 jours malades traités du 1er au 5e jour. 23,4 j. malades traités du 5e au 10e jour. 34,6 j. malades traités du 10e au 15e jour. (au-delà, durée non modifiée).

D'une façon générale, la durée de la maladie a été abrégée et cela, d'autant plus, que la première injection de vaccin a été faite plus près du début de la maladie.

La durée de la maladie n'est réellement abrégée que si l'on intervient avant le dixième jour.

Cette réduction de la durée de la maladie, jointe à l'absence de mortalité et à la rareté des rechutes constitue un argument important en faveur de la vaccinothérapie.

Réactions provoquées par le vaccin. — Comme réaction locale, on observe ordinairement du prurit, un érythème plus ou moins marqué et une induration légère à l'endroit de l'injection.

Au point de vue des réactions générales, il peut se produire une élévation thermique plus ou moins accentuée, se manifestant dans 40 p. 100 des cas.

Modifications de l'état général. — Le phénomène le plus frappant après une injection de vaccin au cours d'une typhoïde, c'est l'amélioration rapide de l'état général. En

24 ou 48 heures, le tableau se modifie du tout au tout. La prostration, l'incontinence des urines et des matières, le délire, l'adynamie ou l'ataxo-adynamie disparaissent et font place à un tableau plus rassurant. Une diurèse franche s'établit, parfois même apparaît une véritable polyurie qui se maintient jusqu'à la fin de l'évolution.

Ainsi, à l'abréviation de la durée de la fièvre typhoïde, vient s'ajouter ce nouvel élément, l'apparition de phénomènes de détente, annonçant une sorte de répit dans les accidents infectieux.

Modifications humorales. — A la suite des injections vaccinales l'immunité apparaît d'une façon très précoce. Ainsi que l'ont établi les expériences de Metchnikoff et Besredka, c'est au bout de vingt-quatre heures que l'immunisation commence à s'établir.

Le pouvoir agglutinant (qui n'est pas en rapport avec le degré d'immunité) s'est montré très élevé chez les malades de M. Ardin-Delteil. L'agglutination se faisait au 1/10.000e 1/20.000e et même au 1/50.000e. Ce dernier fait est assez étonnant puisqu'il est généralement admis que le vaccin sensibilisé augmente peu le pouvoir agglutinant.

Le pouvoir bactériolytique s'est aussi montré, chez tous ces malades, extrêmement élevé. Aux dilutions de 1/20.000e qui servaient à étudier le pouvoir agglutinant, on observait une altération très appréciable des microbes agglutinés.

Cette action bactériolytique du sérum est d'autant plus appréciable qu'elle est loin d'être aussi manifeste chez les sujets guéris de typhoïde et non-vaccinés. Chez ces derniers on n'a pas observé d'action bactériolytique à des taux très inférieurs, au 1/100e par exemple. C'est là une preuve de l'influence du vaccin sensibilisé sur le dévelop-

pement des propriétés protectrices dans le sérum des vaccinés.

D'autre part, le vaccin s'est toujours montré d'une immunité complète. Un malade ayant reçu par erreur une dose de 5 cc. (soit deux milliards et demi de bacilles), n'éprouva pas la plus légère incommodité. M. Ardin-Delteil termine son étude par les conclusions suivantes:

1° La fièvre typhoïde est appelée à bénéficier largement de la vaccinothérapie.

2° Les résultats sont d'autant plus nets que le traitement est commencé à une date plus rapprochée du début de la maladie: c'est dans les dix premiers jours de la maladie que la vaccinothérapie doit être instituée si l'on en veut attendre des résultats appréciables.

Travaux de M. Boînet

M. Boînet a traité quinze typhiques par le vaccin sensibilisé de Besredka. Sur ces quinze cas, il n'y eut aucun décès et une seule complication, une hémorragie intestinale.

La durée de la maladie a été abrégée dans l'ensemble. Il s'est produit dans la plupart des cas une amélioration rapide de l'état général dès le troisième jour du traitement. M. Boînet fait remarquer comme M. Ardin-Delteil que l'action du traitement est d'autant plus nette que ce dernier est plus précoce: on a tout intérêt à appliquer cette médication dans les dix premiers jours de la maladie.

Technique. — M. Boînet injecte à ses malades 2 cc. de vaccin tous les jours pendant quatre jours dans les fièvres graves; dans les cas plus bénins, il ne fait que trois injections de 2 cc.

Conclusions. — La vaccinothérapie avec le virus sensibilisé de Besredka agit favorablement sur l'évolution de la fièvre typhoïde, en diminue la gravité, en abrège l'évolution. Elle a d'autant plus d'action qu'elle est pratiquée à une période plus rapprochée du début de l'affection. Elle paraît agir en déterminant la production d'une abondante quantité d'anticorps et l'augmentation considérable du pouvoir bactériolytique chez les typhiques ainsi traités.

Travaux de MM. Rispail, Baylac et Mossé
(Thèse du Dr Roques)

Dans une thèse récente, M. Roques, de Toulouse, nous apporte les résultats de 24 cas de fièvre typhoïde traités par le vaccin sensibilisé de Besredka.

Technique. — Les injections ont été pratiquées dans le tissu cellulaire sous-cutané de la face externe de la cuisse. On a toujours eu recours à de fortes doses. Des injections de 2 cc. de vaccin (1 milliard de bacilles), ont été faites à trois, quatre et cinq reprises, tantôt quotidiennement, tantôt avec des intervalles de deux à trois jours.

Résultats généraux. — Sur les 25 publiés, il y a eu cinq décès, ce qui donne la proportion énorme de 20,83 décès p. 100, c'est-à-dire un décès sur cinq malades. Cette statistique considérée en elle-même n'est pas très encourageante. Mais les chiffres n'ont rien d'absolu. Pour la typhoïde comme pour toute autre maladie les séries sont rarement comparables. Tantôt l'infection évolue avec une singulière bénignité, tantôt au contraire elle prend des caractères particulièrement sévères et donne une grande mortalité. D'ailleurs, M. Roques a le soin de dire: « Les cas en apparence bénins ont été au début systématique-

ment écartés de la vaccinothérapie que nous avons réservée aux formes moyennes ou sévères, à celles qui étaient caractérisées par une courbe élevée ou par des phénomènes généraux accusés ». Aussi les décès enregistrés dans la statistique de cet auteur sont dus en partie à ce fait que ce moyen thérapeutique a été appliqué à des cas graves. Ils sont dus encore à ce que, quelquefois, l'injection de vaccin a été pratiquée trop tardivement (douzième, seizième et vingtième jour). Enfin ils peuvent être attribués, pour certaines observations, à des complications. Toutes ces circonstances ne permettent pas d'attribuer une valeur absolue aux résultats de cette statistique.

Dans ces 24 observations, l'auteur signale trois rechutes sérieuses dont la durée a atteint ou dépassé la première atteinte et deux petites rechutes. La possibilité de ces rechutes montre que la vaccination au cours de la typhoïde, ne possède pas les mêmes propriétés immunisantes que chez l'individu sain.

La *durée* de la maladie ne semble pas avoir été modifiée, dans les cas rapportés par Roques, sous l'influence de la vaccinothérapie. 17 malades chez qui on a pu déterminer le début de la maladie d'une façon assez précise, ont présenté un total de 490 jours de maladie, ce qui donne une durée moyenne de 28,82 jours.

Chez 11 malades injectés du sixième au dixième jour, la durée moyenne a été de 27,09 jours. Chez six malades injectés du dixième au quinzième jour, la durée moyenne a été de 32,30 jours. Il semblerait donc que la date de la première injection ait une influence sur la durée de la maladie. Les décès et les rechutes ont également eu lieu chez des malades injectés tardivement. Le tableau suivant donne les résultats détaillés :

Jour de la 1re inject.	Doses de vaccin	Durée de la maladie	Rechutes	Décès
6e	8 cmc	16 j.	0	0
7e	10 cmc	27 j.	0	0
»	8 cmc	30 j.	0	0
»	10 cmc	42 j.	0	0
8e	10 cmc	23 j.	+	0
»	10 cmc	31 j.	0	0
9e	10 cmc	28 j.	0	0
10e	6 cmc	19 j.	0	0
»	8 cmc	25 j.	+	0
»	10 cmc	27 j. (Phlébite)	0	0
»	8 cmc	30 j.	+	0
»	8 cmc			Mort le 41e jour
11e	10 cmc	29 j.	0	0
»	6 cmc	29 j.	+	0
»	10 cmc	29 j.	0	0
»	8 cmc	34 j.	+	0
»	6 cmc			Mort le 14e jour
12e	6 cmc	38 j.	+	0
»	10 cmc			Mort le 28e jour
15e	10 cmc	33 j.	0	0
16e	2 cmc			Mort le 21e jour
20e	6 cmc			Mort le 27e jour
Injection Tardive		?	0	0
		?	0	0

En résumé: 11 typhiques injectés du sixième au dixième jour ont fourni deux rechutes et un décès. Six typhiques injectés au-delà du dixième jour, ont donné trois rechutes et quatre décès. On voit par là que la vaccinothérapie a d'autant moins de chance d'être efficace qu'elle est pratiquée plus tardivement.

Travaux de MM. Hirtz et Gauchery

Technique. — Tout récemment MM. Hirtz et Gauchery ont publié les résultats de vingt cas de fièvre typhoïde traités par le vaccin sensibilisé de Besredka. Ils ont employé, d'une façon générale, la vaccinothérapie isolée, en dehors

de toute autre thérapeutique, pour mieux en apprécier les résultats. Dans deux cas seulement, où la maladie avait revêtu une forme particulièrement grave, ils ont fait usage de la balnéothérapie et de toni-cardiaques. Le traitement fut institué, très précocement, dès que le diagnostic clinique a pu être confirmé par le séro-diagnostic ou l'hémoculture. Les doses employées ont été très fortes. 1 à 2 milliards de bacilles, sans qu'il y ait eu pour cela des accidents ou des réactions particulières. Les injections furent renouvelées tous les deux jours jusqu'à ce que l'on ait atteint le chiffre de trois à cinq en moyenne. Dans un seul cas on a dû injecter sept fois le malade. D'ailleurs, le nombre des injections à faire est indiqué par la courbe même de la température.

Action sur les symptômes de la maladie. — A la suite de la première injection les auteurs ont vu la rate augmenter de volume dans des proportions quelquefois très notables. En même temps les taches rosées sont plus intenses et plus colorées, et dans trois cas elles ont été tellement intenses qu'elles ont donné naissance à une véritable forme éruptive de fièvre typhoïde.

La stupeur a été rapidement dissipée, en général dès le lendemain de la première piqûre. La diarrhée persiste quelquefois, mais bien souvent les selles s'espacent. On n'a jamais constaté de polyurie bien nette après les injections de vaccin.

La température peut rester élevée après la première piqûre mais elle cède à la seconde ou tout au moins à la troisième. Dans quatre cas seulement le traitement n'a pas influencé la courbe thermique. Tous les grands symptômes de la maladie subissent donc, presque toujours, une modification favorable du fait même de la vaccinothérapie.

Résultats. — Sur les vingt cas publiés, Hirtz et Gauchery n'ont eu qu'un cas de mort. Cela donne un pourcentage de 5 p. 100, alors que le pourcentage des cas traités par les bains est de 9,9. Il semble donc que la vaccinothérapie diminue, dans des proportions considérables, la mortalité de la dothiénentérie.

Quant à la durée, elle est diversement influencée suivant les cas. Dans quatre cas la maladie a duré de 13 à 16 jours; dans trois autres, 16 à 18; dans sept autres, de 19 à 21; pour tous les autres, de 24 à 28 jours.

Les auteurs ne signalent que trois rechutes, soit un pourcentage de 15; elles n'ont été en rien influencées par le traitement.

Enfin une seule complication s'est produite, une hémorragie intestinale légère qui ne dura qu'un jour. La conclusion des auteurs est la suivante: « En résumé, nous croyons pouvoir conclure de tout ceci que la vaccinothérapie par les vaccins sensibilisés a une action très favorable sur la fièvre typhoïde. La mortalité est nettement diminuée, la courbe de température favorablement influencée, bien que de manière inconstante et inégale, les complications nettement plus rares. Enfin jamais le traitement ne nous a paru avoir d'action nocive. Il nous semble donc qu'on soit bien en présence du traitement de choix de la fièvre typhoïde et, si les résultats ne sont pas aussi concluants ni aussi brillants que ceux que l'on obtient dans la diphtérie par le sérum, nous avons cependant un moyen de diminuer la gravité de l'affection, et nous croyons utile de l'associer dès maintenant aux traitements classiques de la fièvre typhoïde ».

La vaccinothérapie chez l'enfant

A. *Observations de MM. Deléarde et Leborgne.* — MM. Deléarde et Leborgne ont traité six petits malades par le vaccin sensibilisé de Besredka. Ces malades provenaient d'une même cité ouvrière où une épidémie s'était déclarée à la suite de l'usage d'une eau souillée par le voisinage d'une fosse d'aisances. L'épidémie fut très meurtrière: sur 19 cas il y eut 4 décès.

Dans les six observations, le vaccin a été injecté dans les dix premiers jours de la maladie. On était ainsi placé dans les conditions les plus favorables. Les injections ont été faites à cinq jours d'intervalle et à dose variable suivant l'âge de l'enfant. C'est ainsi que chez un enfant de 4 ans, on a commencé par une dose de un quart de centimètre cube pour atteindre 1 cc. à la quatrième injection. Les autres malades ont tous reçu au début au moins un demi-centimètres cube de vaccin. Deux malades reçurent quatre injections, un seul en reçut trois et enfin les trois derniers, deux.

Sur dix malades observés, les six enfants soignés par la vaccinothérapie, à l'exclusion de toute autre médication, fournissent deux décès et deux rechutes.

Les quatre malades traités par les méthodes ordinaires donnèrent une mort et deux rechutes.

Pour ce qui est de l'influence du vaccin sur la durée de la fièvre typhoïde, nous voyons qu'elle se manifeste de la façon suivante pour les six malades.

Observation I. — Mort dix-huit jours après son entrée.

Obs. II. — Chute de la température après la première

injection et rechute quatorze jours après l'entrée de la malade, rechute qui dure huit jours.

Obs. III. — Mort trente-quatre jours après son entrée.

Obs. IV. — Chute de la température vingt-cinq jours après l'entrée à l'hôpital.

Obs. V. — Chute de la température, vingt-sept jours après l'entrée à l'hôpital.

Obs. VI. — Chute de la température treize jours après l'entrée à l'hôpital.

Dans cette série d'observations il faut bien reconnaître que les résultats ne sont pas des plus favorables : en effet, il n'y a guère dans tous ces cas que l'observation n° VI qui soit satisfaisante.

Le tableau suivant résume les résultats :

Nombre total de cas	10
Nombre de vaccinés	6
Nombre de non vaccinés	4
Morts vaccinés	2
Morts non vaccinés	1
Rechutes vaccinés	2
Rechutes non vaccinés	2

B. *Observations de Netter.* — Netter a traité 14 enfants, atteints de fièvre typhoïde par la méthode vaccinothérapique.

Aussitôt après avoir confirmé le diagnostic par l'hémoculture, il leur injectait une dose moyenne de bacilles variant entre 200 à 300 millions.

Contrairement à certains auteurs et notamment Petrowitik, il n'a pas obtenu de bons effets avec des petites doses de 25 millions de bacilles.

Sur vingt-cinq malades, quatorze furent traités par

la vaccinothérapie; il y a eu treize guérisons et un décès dans une forme particulièrement grave.

Dans les treize cas guéris, l'amélioration a été rapide et, dans quelques observations, au bout de cinq à huit jours, la température est tombée, les urines ont augmenté de volume, la langue est devenue humide, l'appétit est revenu.

Dans quelques autres cas l'amélioration a été plus lente, mais non moins manifeste.

Cependant dans trois cas il y a eu des rechutes, d'ailleurs bénignes, dont deux furent traitées avec succès par une nouvelle injection de vaccin.

Ce chiffre de trois rechutes sur treize, ce qui fait environ 20 p. 100 est cependant inférieur au nombre de rechutes observées les dernières années à l'hôpital Trousseau, 25 p. 100. Netter n'a pas observé d'accidents graves consécutifs à l'injection de vaccins même à doses fortes.

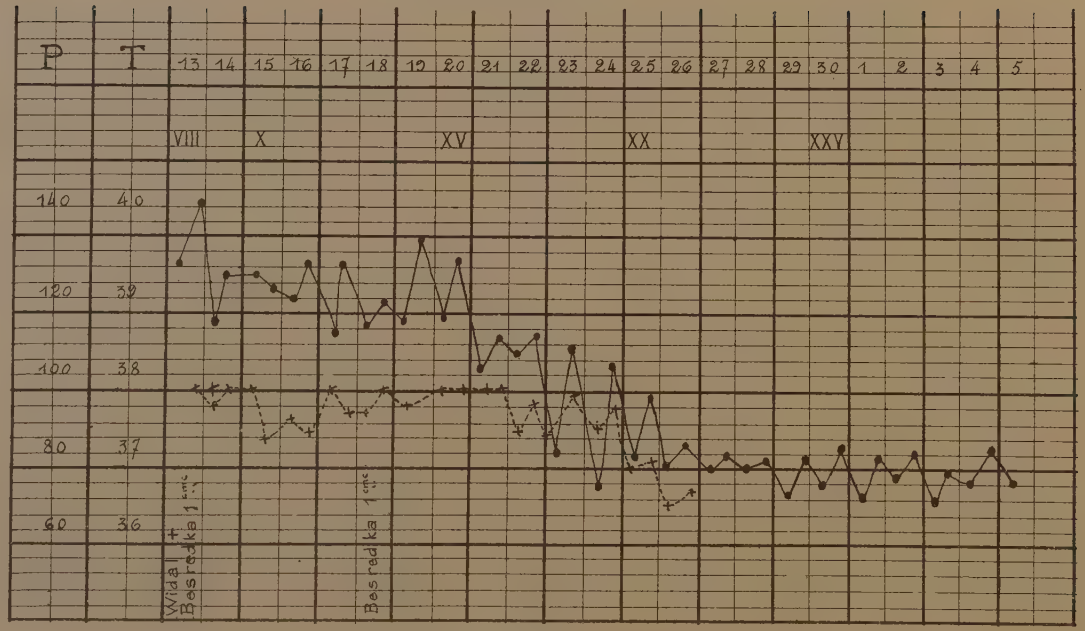
Cependant, dans un cas, il eut une réaction du côté de la vésicule biliaire et chez un autre malade des phénomènes appendiculaires.

Pour les onze malades non traités par la vaccinothérapie, il y eut deux morts et trois rechutes. De plus, la durée moyenne de la maladie, après admission à l'hôpital, fut de vingt et un jours dans ces derniers cas, tandis qu'elle ne fut que de quatorze jours pour les malades vaccinés.

	Malades vaccinés	Non vaccinés
Décès	7,14 0/0	18,18 0/0
Rechutes	23 0/0	33 0/0
Durée de la fièvre à partir de l'admission	14 jours	21 jours

Comme réaction locale, Netter signale une légère rougeur accompagnée de douleur passagère au niveau du point où l'injection a été faite. La rate a présenté dans tous ces cas une augmentation de volume passagère.

OBSERVATION I



OBSERVATIONS

Huit Observations inédites (1)

Observation Première

S. I..., âgé de 26 ans, entre le 12 juin 1913 dans le service de M. le professeur Rauzier, salle Fouquet, n° 33.

Il se plaint d'anorexie, de céphalée, de courbature et d'asthénie depuis 15 jours environ et s'est alité depuis 7 jours.

Le malade n'accuse ni vomissements, ni douleurs abdominales.

Il n'y a ni diarrhée, ni constipation.

A l'examen, la langue est saburrale, rouge à la pointe et sur les bords. L'abdomen est ballonné, la rate volumineuse. Il y a de nombreuses taches rosées sur l'abdomen et la racine du thorax.

Le séro de Widal est positif.

Le 13 juin, on injecte 1 cc. de vaccin de Besredka. Il se produit un abaissement léger de température et l'état général s'améliore.

Le 18 juin, on fait une nouvelle injection de 1 cc. Après

(1) Nos devons ces observations à l'obligeance de MM. Euzière et J. Baumel.

une légère élévation passagère, la température baisse régulièrement pour arriver définitivement à la normale le 26 juin.

Nous nous trouvons en présence d'une observation tout à fait favorable à la vaccinothérapie antityphique. L'action bienfaisante de cette médication est ici évidente, puisque dès l'injection du vaccin le malade a éprouvé un soulagement des plus sensibles et que les phénomènes morbides ont disparu graduellement, la maladie n'ayant duré que 21 jours.

Dans toutes ces observations (sauf pour les 3 dernières) la vaccinothérapie n'a pas été pratiquée à l'exclusion de toute autre thérapeutique. La balnéothérapie, les toniques généraux et cardiaques ont été prescrits d'après les indications du moment.

Observation II

L. L..., âgé de 19 ans, entre le 20 mai 1913 dans le service de M. le professeur Rauzier, salle Fouquet, n° 1.

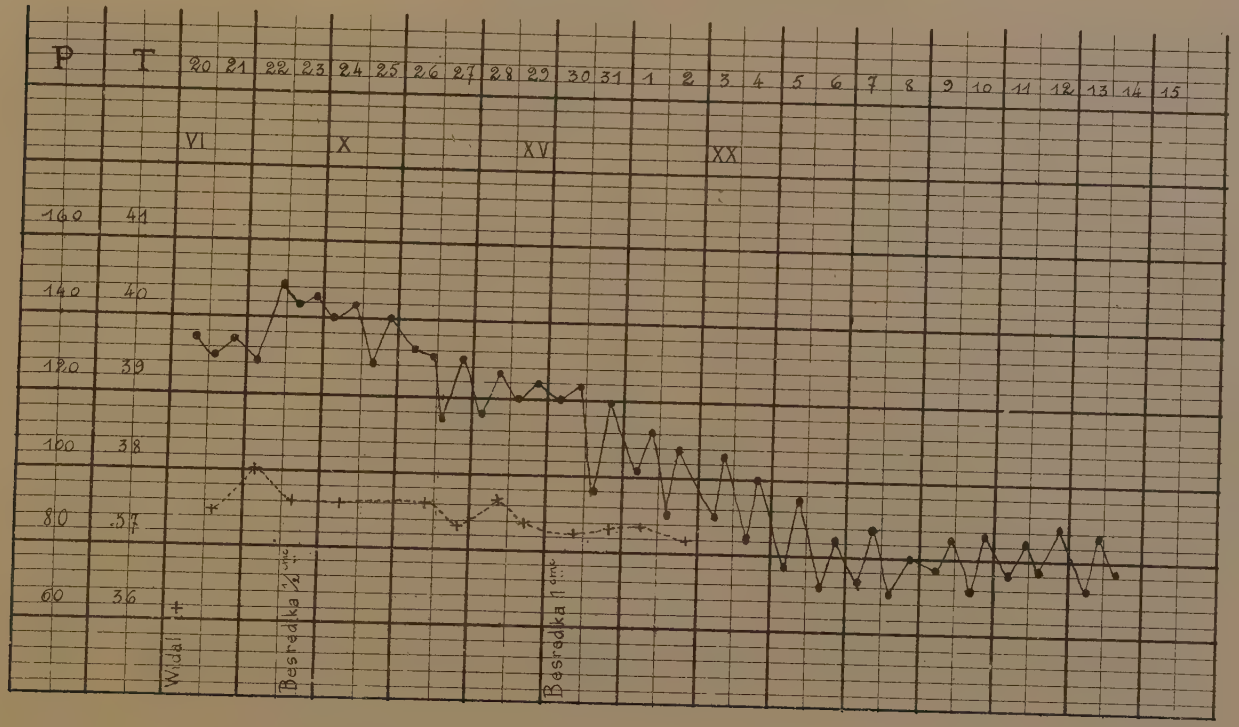
Depuis 5 à 6 jours, il se plaint de céphalée, de douleurs dans les membres inférieurs et d'asthénie générale. Il a eu une épistaxis deux jours avant son entrée à l'hôpital.

On retrouve chez lui les principaux symptômes de la dothiénentérie: céphalée, insomnie, anorexie, vomissements, alternatives de constipation et de diarrhée, toux légère. La langue est saburrale, rouge à la pointe et sur les bords. Il y a quelques taches rosées qui commencent à apparaître. On sent des gargouillements dans la fosse iliaque droite.

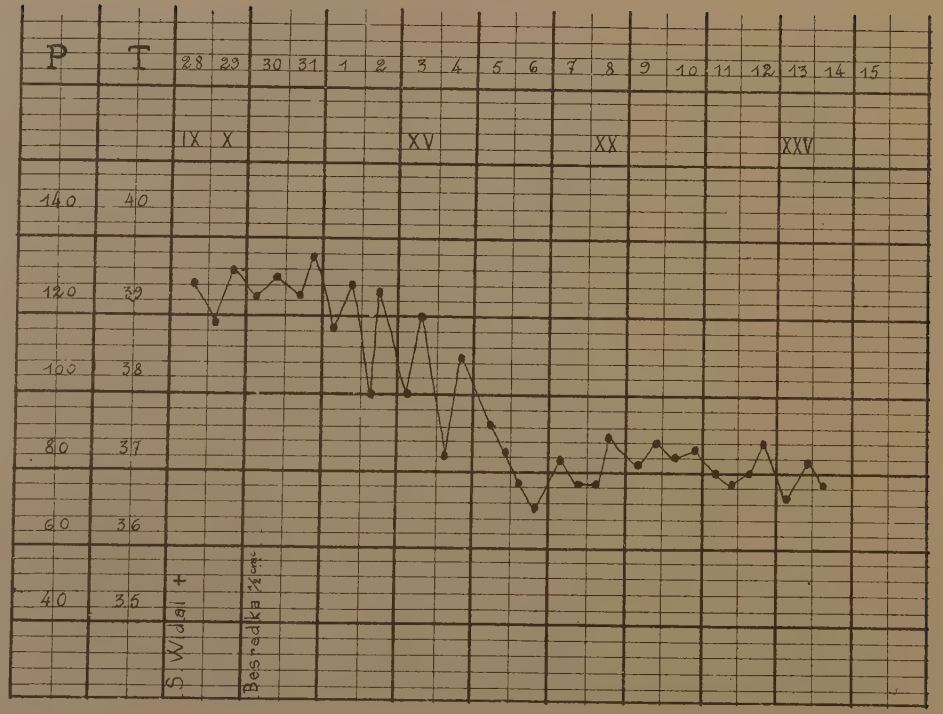
Le séro de Widal est positif.

Le 23 mai, il est fait une injection de 1/2 cc. de vaccin

OBSERVATION II



OBSERVATION III



de Besredka. A la sortie, la température baisse régulièrement.

L'état général est satisfaisant.

Le 30 mai, on fait une nouvelle injection de 1 cc., après quoi la température continue sa marche descendante pour atteindre complètement la normale le 6 juin.

La maladie a évolué en 22 jours sans aucune complication. Dès la première injection de vaccin, la température a baissé régulièrement.

Observation III

D..., âgé de 26 ans, entre le 28 mai 1913 dans le service de M. le professeur Rauzier, salle Fouquet, n° 32.

Ce malade se plaint depuis huit jours de douleurs abdominales, de vomissements, de diarrhée, de céphalée et d'insomnie.

Il tousse et expectore des crachats muqueux.

Dans ses antécédents, on ne retrouve qu'une bronchite à l'âge de 8 ans.

A l'examen: la langue est saburrale, rouge à la pointe et sur les bords. Sur l'abdomen et les racines du thorax, on aperçoit des taches rosées. L'abdomen est légèrement douloureux, surtout au niveau de la fosse iliaque droite. On note des sueurs profuses.

A l'auscultation, on perçoit des râles de bronchite disséminés.

Le séro de Widal est positif.

On fait, le 30 mai, une injection de 1/2 cc. de vaccin de Besredka.

La température baisse progressivement pour arriver à la normale le 5 juin.

Le 16 juin, le malade se plaint d'une légère douleur dans le mollet gauche. On ne constate pas de gonflement. Cette douleur disparaît rapidement d'elle-même.

Dans ce cas particulier, la maladie a évolué sans complications en 17 jours, très probablement sous l'influence de la vaccinothérapie.

Observation IV

B. A..., âgée de 36 ans, entre le 29 mai 1913 dans le service de M. le professeur Rauzier, salle Espéronnier, n° 2.

Depuis 15 jours environ, elle se plaint d'anorexie, de céphalée et de douleurs abdominales généralisées. Elle n'a jamais eu de vomissements, de constipation ou de diarrhée. Pas d'épistaxis.

Rien du côté de l'appareil respiratoire.

Elle s'est alitée huit jours avant son entrée à l'hôpital.

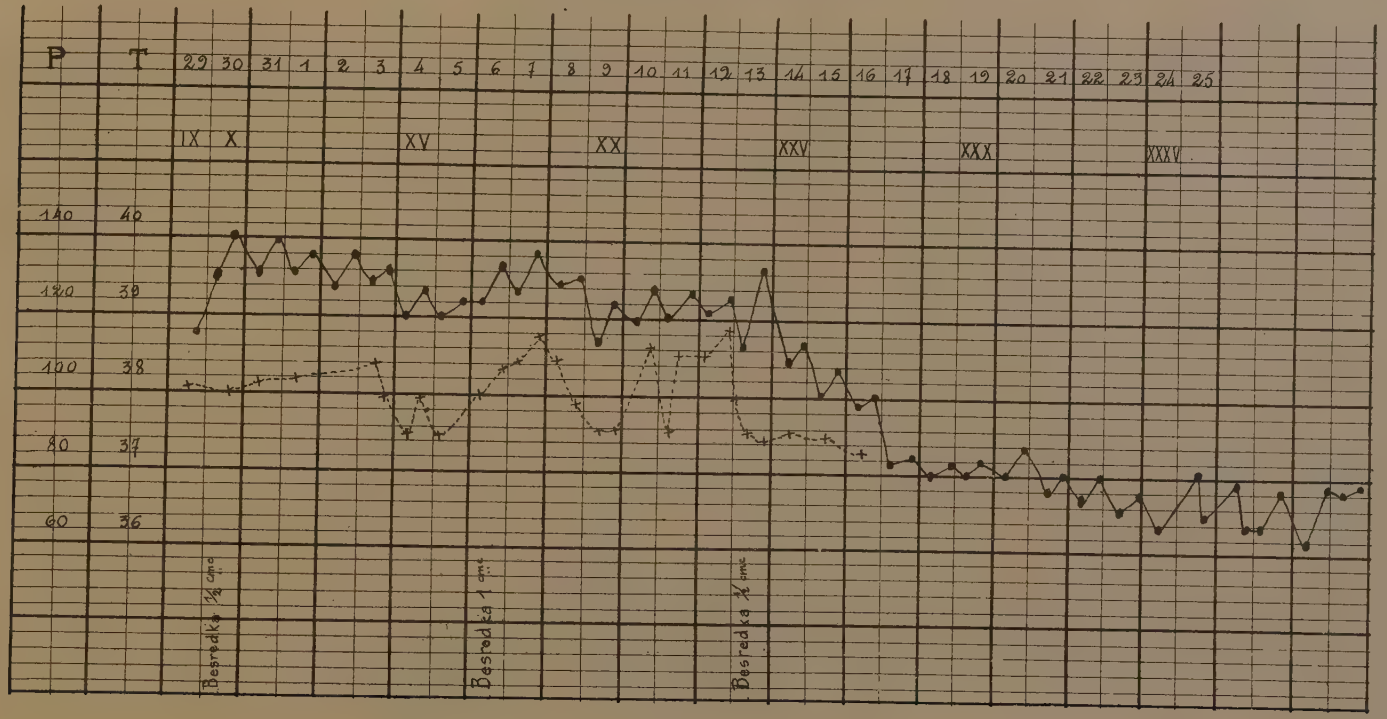
Pas de maladies antérieures.

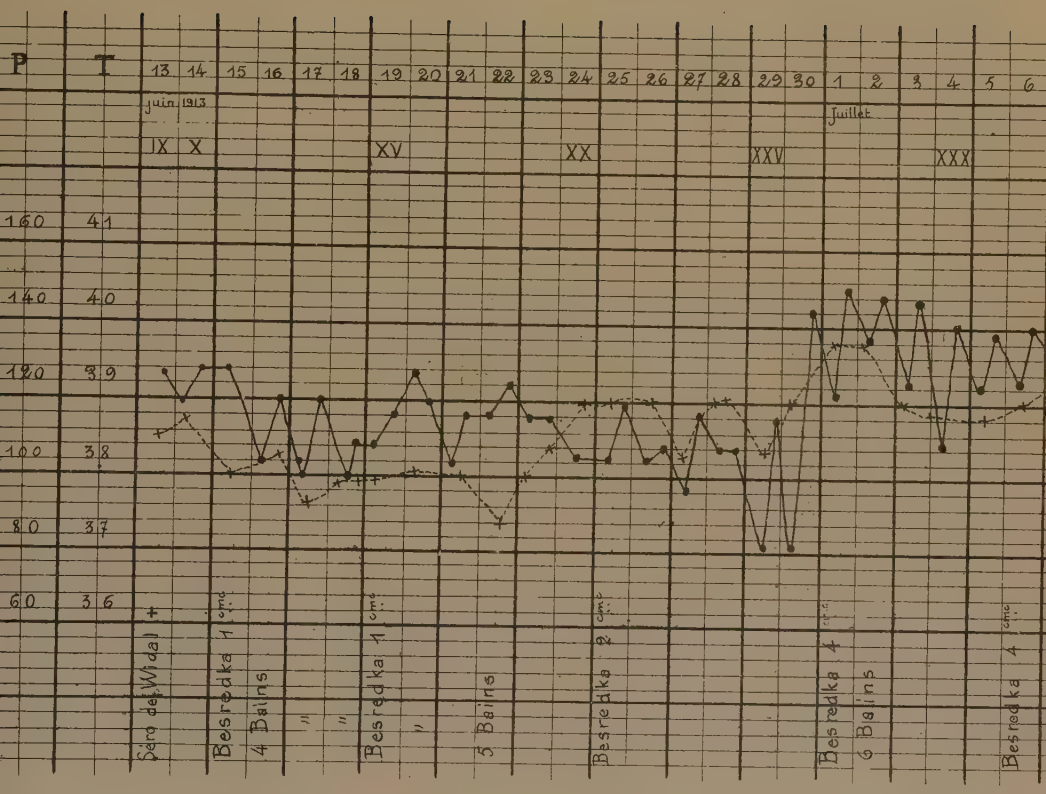
A l'examen: la langue est rouge à la pointe et sur les bords, saburrale au milieu. On constate la présence de quelques taches rosées. Le ventre est légèrement ballonné. La rate est augmentée de volume et douloureuse.

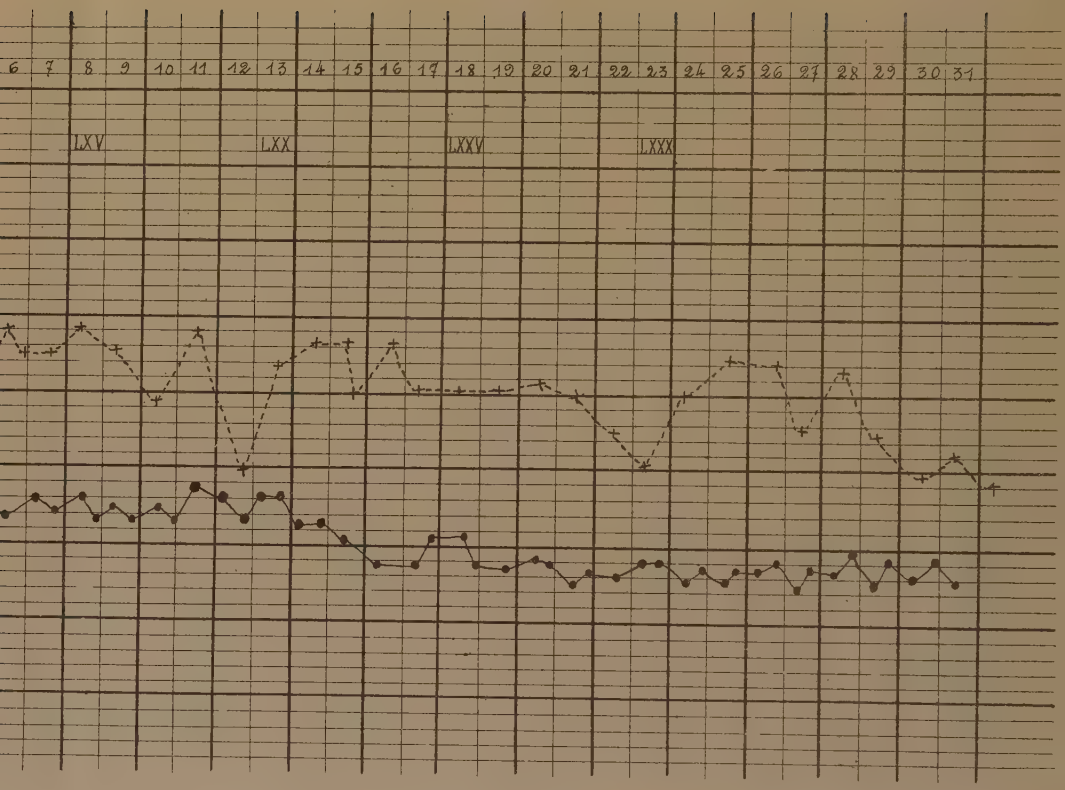
On n'a pas fait de séro de Widal, et cela par oubli. Les signes cliniques sont cependant suffisants pour poser le diagnostic de dothiénentérie.

Le 30 mai, on fait une première injection de 1/2 cc. de vaccin de Besredka. La température baisse légèrement. Le 6 juin, la malade reçoit une nouvelle injection de 1 cc. La maladie évolue sans complications, mais la température se maintient aux environs de 39°. Le 13 juin, il est

OBSERVATION IV




P
T
13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 1 2 3 4 5 6
Juin 1913
Juillet
IX X
XV
XX
XXV
XXX
160 41
140 40
120 39
100 38
80 37
60 36
Sérodiag. Widal +
Besredka 1 cmc
4 Bains
Besredka 1 cmc
5 Bains
Besredka 2 cmc
Besredka 4 cmc
6 Bains
Besredka 4 cmc


6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
LXV
LXX
LXXV
LXXX

pratiqué une dernière piqûre de 1/2 cc. La température tombe définitivement.

Dans cette observation, on voit que, si la maladie n'a pas été abrégée, elle a eu une évolution des plus calmes et des plus régulières. L'état général a été satisfaisant pendant toute sa durée, et on n'a constaté aucune complication.

Observation V

E. K..., âgée de 25 ans, entre le 12 juin 1913 à l'hôpital Suburbain, dans le service de M. le professeur Rauzier.

Malade depuis huit jours environ, elle présente de l'insomnie, de la céphalée, des douleurs dans la fosse iliaque droite, une asthénie très marquée et une diarrhée abondante. Depuis quelque temps, elle avait perdu l'appétit et se sentait faible. Des épistaxis légères se sont produites à plusieurs reprises.

Pas d'antécédents pathologiques.

A l'examen, la langue est saburrale, rouge à la pointe et sur les bords. L'abdomen, légèrement distendu, est douloureux au niveau de la fosse iliaque droite. On perçoit à cet endroit des gargouillements. L'estomac est dilaté. Des taches rosées nettes se montrent sur l'abdomen et la racine du thorax. La rate est augmentée de volume.

La malade tousse un peu. Rien à l'auscultation de l'appareil respiratoire.

Les bruits du cœur sont bien frappés. Le pouls est à 110.

Le séro de Widal est positif.

Le 15 juin, on fait une première injection de 1 cc. de vaccin de Besredka. Quatre jours après, on en fait une deuxième.

L'état général est satisfaisant; la température a légèrement baissé, oscillant entre 38° et 39°.

Le 25 juin, la situation ne se modifiant pas, on injecte à la malade 2 cc. de vaccin. Le 29, après une amélioration passagère, la température s'élève au-dessus de 40°; les bruits du cœur sont mous, assourdis et rapides; le pouls est petit, irrégulier: c'est le tableau de la myocardite. Le 1er juillet, 4 cc. de vaccin sont injectés; la même dose est renouvelée le 6 juillet. A ce moment, la malade était considérée comme perdue; deux jours après cette dernière injection, il se produit une baisse considérable de la température avec amélioration notable de l'état général. Dès lors, la malade est hors de danger.

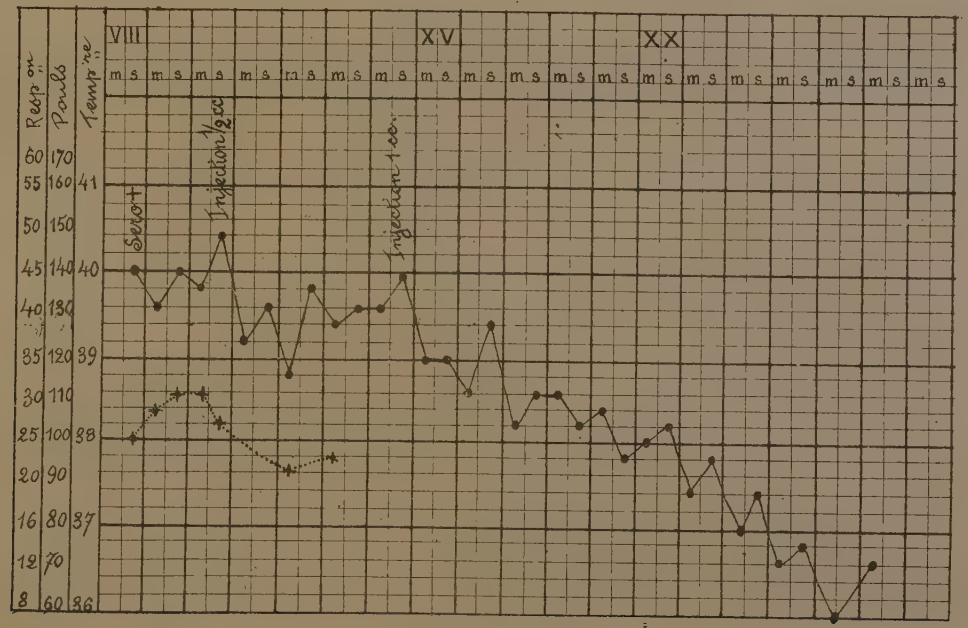
Cependant les oscillations thermiques vont se prolonger jusqu'aux premiers jours d'août. Mais ici la température relève plus des multiples abcès qu'a présentés la patiente que de l'infection éberthienne, qui, en réalité, est terminée.

La période thermique a duré 62 jours; mais après le 36° on pouvait considérer la dothiénentérie comme guérie et mettre la fièvre sur le compte des abcès. Pendant toute la maladie, on a eu recours à la balnéothérapie et à de hautes doses d'huile camphrée et d'électrargol.

Observation VI

Albin B..., âgé de 9 ans, est un enfant bien constitué et d'habitude bien portant. Il y a huit jours que sa mère le trouve fatigué, sans entrain et sans appétit; malgré tout elle ne l'a pas fait coucher, et c'est dans le cabinet que je le vois le 16 décembre 1913. Il a 40° de température

OBSERVATION VI



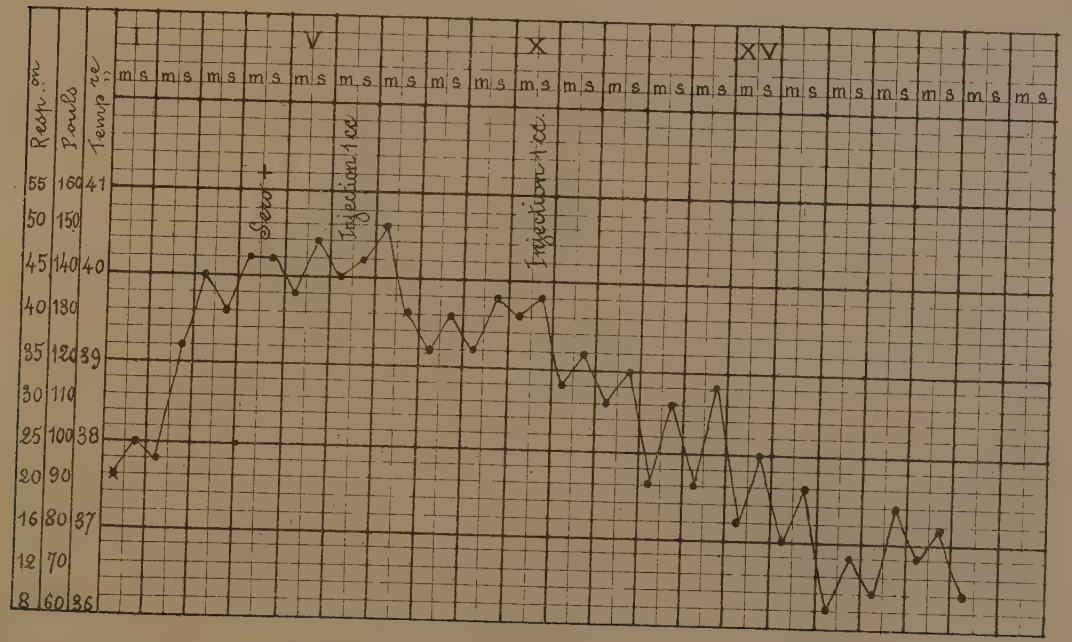
axillaire, il somnole, sa langue est sale à la base, rouge à la pointe et sur les bords. Il a saignoté du nez et depuis trois jours il n'est pas allé du corps. La rate est augmentée de volume, le ventre est ballonné et douloureux. Rien aux autres appareils. Le sang prélevé à cette première visite donne un séro positif pour le Widal. Le lendemain, l'état est à peu près analogue, l'enfant a mal dormi, et même, dans la journée, a eu un peu de délire à caractère onirique. Une purge de 20 grammes de sulfate de soude n'amène d'abord aucun résultat; mais aidée par un lavement à la glycérine, elle finit par produire son effet. L'enfant est du reste normalement constipé. Le 18 décembre, à 2 heures de l'après-midi, il lui est fait une injection de 1/2 cc. de vaccin de Besredka. Le soir, la température monte à 40°4, mais le pouls a plutôt tendance à baisser; la nuit est d'abord agitée, puis l'enfant s'endort sur le matin d'un sommeil calme et continu pendant cinq heures. Le lendemain, la température est à 39°2; le soir, de 39°5; le surlendemain, de 38°8. La constipation est toujours rebelle; l'enfant ne va que par lavement. Les jours suivants, la température a plutôt tendance à augmenter, et le 22 décembre au soir, quatre jours après la première injection, elle atteint de nouveau 40°. Une seconde dose de vaccin est administrée, cette fois, à 1 cc.

A partir de ce jour, la défervescence a commencé et a continué régulièrement, comme l'indique la courbe ci-jointe. Pendant tout le cours de la maladie, le malade n'a eu comme thérapeutique que les deux injections indiquées et les soins hygiéniques habituels.

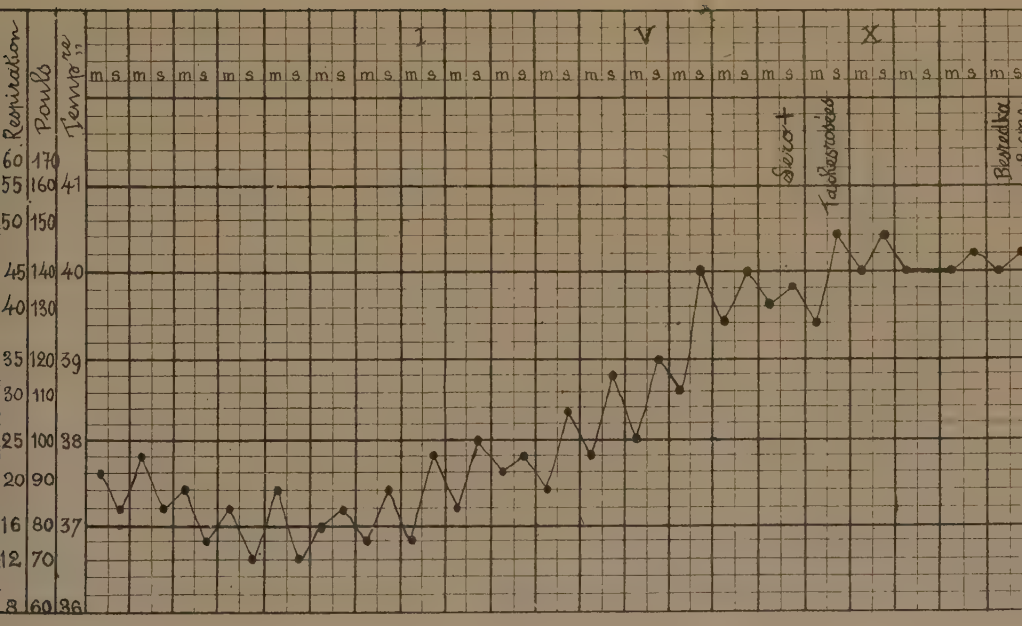
Observation VII

Jean C..., 6 ans, est un enfant assez malingre, sujet aux bronchites et de souche tuberculeuse. Le 5 novembre 1913, il est pris de vomissements qui apparaissent subitement une demi-heure après le repas du soir, où il avait mangé de bon appétit; il dort mal la nuit; le lendemain matin, il a 37°5 de température axillaire; la langue est sale; l'amygdale gauche enflammée, le ventre douloureux. Il a la diarrhée; une purge lui est administrée qu'il vomit aussitôt prise. Le 7 novembre, à 3 heures de l'après-midi, il est pris de frissons et se plaint de la tête; la température atteint 39°3. L'auscultation ne révèle rien d'anormal. Un léger degré de photophobie et le caractère des vomissements éveille l'idée de méningite, qu'aucun autre symptôme ne vient vérifier; l'amygdalite est en régression, et le lendemain, où la température arrive à 40°, il semble bien qu'il s'agit uniquement d'une atteinte digestive. Une prise de sang donne un séro de Widal positif. Le 11 novembre, l'enfant est très abattu, le ventre est ballonné, quelques taches rosées apparaissent à la base du thorax. Une injection de 1 cc. de vaccin de Besredka est pratiquée; le soir, la température est à 40°. L'enfant est couvert de sueur. Le lendemain, la température monte encore à 40°5; mais la journée est meilleure, l'enfant moins abattu, et le soir la température est d'un degré moins élevé. Cinq jours après, une nouvelle injection est pratiquée et marque la défervescence, qui se fait par grandes oscillations et régulièrement.

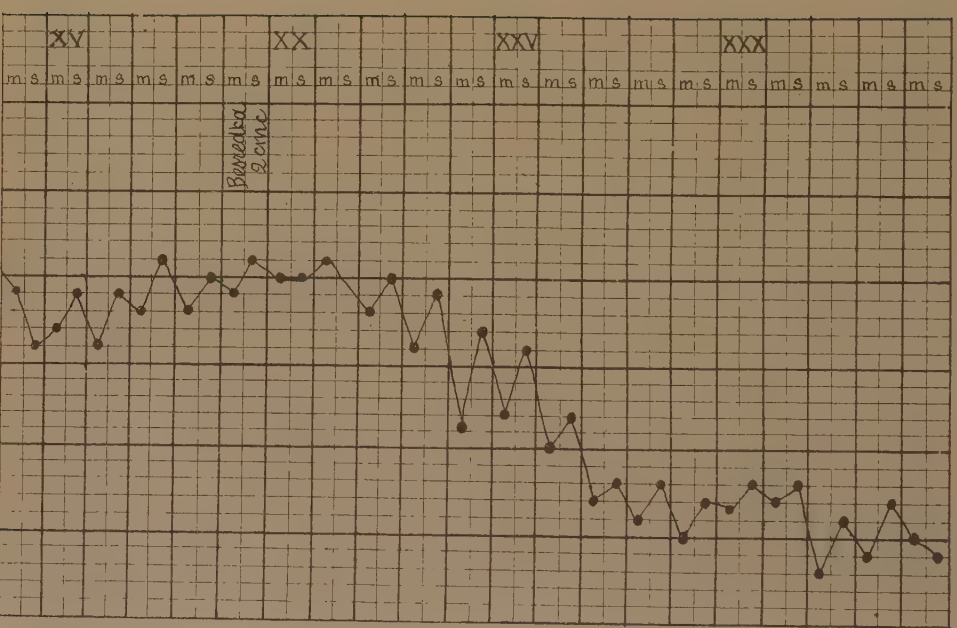
OBSERVATION VII



OBSERVATION V


Respiration
Pouls
Temperature
60 170
55 160 41
50 150
45 140 40
40 130
35 120 39
30 110
25 100 38
20 90
16 80 37
12 70
8 60 36
m s m s m s

III


XV
XX
XXV
XXX
m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s
Bineeka
2 cm.

Observation VIII

Suzanne C..., 11 ans, est la sœur du petit Jean de l'observation VII; elle est plus robuste et plus résistante que lui. Cependant, vers le milieu d'octobre 1913, elle tomba malade, présenta de la toux et de l'anorexie. La toux avait le caractère coqueluchoïde et s'accompagnait de signes très nets de trachéo-bronchite; elle fit alors à trois reprises de grands accès de fièvre vite apaisés et dont le dernier, vers le 20 octobre, s'accompagna d'une poussée d'herpès. A dater de ce moment, les troubles digestifs apparurent et la fièvre devint moins forte et persistante, n'atteignant jamais 38° et tombant parfois au-dessous de la normale et présentant assez souvent le type inverse. La toux s'était calmée, les phénomènes bronchiques avaient à peu près disparu, mais l'enfant restait maussade, apathique et avait certains jours de petites débâcles intestinales; elle fut purgée à plusieurs reprises, mais en même temps que son frère s'alitait elle commença à avoir plus de fièvre et à présenter les signes classiques de la fièvre typhoïde. Un séro-diagnostic pratiqué le même jour pour elle et son frère, donna un même résultat; les jours suivants, la température monta à 40° et même au-dessus. Une première injection de 1 cc. fut pratiquée le 12e ou 13e jour de la maladie et entraîna une diminution marquée de la température qui remonta ensuite. Six jours après la première, une seconde injection fut pratiquée. Elle fut sans action immédiate sur la température, mais l'état général était le lendemain plus satisfaisant, et le surlendemain la défervescence commençait. Elle se fit normale-

ment. La convalescence fut troublés par une otite, qui guérit à son tour.

Les résultats obtenus dans nos 8 observations sont, dans l'ensemble, très satisfaisants; il est regrettable que nous n'ayons pas pu réunir un plus grand nombre de cas.

Les doses de vaccin employées ont varié de 1/2 à 4 cc.; mais, le plus souvent, elles n'ont pas dépassé 1 à 2 cc. Les injections, faites à la cuisse, ont été séparées par des intervalles de 4 à 7 jours, et leur nombre est allé de 1 à 5. Elles ont été suivies d'une amélioration rapide de l'état général, exception faite pour l'observation n° 5. La durée de la maladie a été diversement influencée:

Observation n° 7.....	16 jours
Observation n° 3.....	17 jours
Observations n° 1 et n° 2.....	21 jours
Observation n° 6.....	22 jours
Observation n° 4.....	29 jours
Observation n° 8.....	32 jours

Pour ce qui est de l'observation n° 5, il semblerait, si l'on s'en tenait à un examen superficiel de la courbe, que la maladie ait duré 62 jours; mais on doit tenir compte que, pendant la seconde moitié, la fièvre était due aux nombreuses suppurations qu'a présentées la malade plutôt qu'à la dothiénentérie elle-même. En réalité, la période pyrétique, relevant de l'infection éberthienne, n'a guère dépassé 36 jours. Pour l'ensemble de nos 8 observations, la durée moyenne de la période thermique a été de 24, 25 jours. En dehors de la vaccinothérapie, exception faite pour les observations 6, 7 et 8, les malades ont été traités par les bains et ont reçu les toniques généraux et cardiaques dont ils ont eu besoin. Notre série, pour si courte

qu'elle soit, a été des plus heureuses, puisqu'elle n'a donné lieu à aucune rechute, à aucune complication ou à aucun exitus. En somme, dans tous ces cas, nous n'avons eu qu'à nous louer de l'emploi du vaccin sensibilisé de Besredka.

TROISIÈME PARTIE

LA VACCINOTHÉRAPIE AVEC QUELQUES AUTRES VACCINS

CHAPITRE PREMIER

LA VACCINOTHÉRAPIE AVEC LE VACCIN DE VINCENT

Technique et Résultats

Vincent a apporté à la préparation des vaccins antityphiques d'intéressantes modifications. Au lieu de n'employer qu'une race de bacilles d'Eberth, il en utilise plusieurs; il ajoute même des bacilles paratyphiques A et B, ce qui rend son vaccin actif contre les infections paratyphoïdes: son vaccin est polyvalent.

Enfin, comme agent de stérilisation des cultures, il emploie l'éther, antiseptique volatil qui se sépare facilement des bacilles dès qu'il les a tués.

Vincent prépare deux vaccins: soit un autolysant éthéré de bacilles, soit un vaccin polyvalent bacillaire. Pour faire ce vaccin polyvalent bacillaire, on cultive le bacille d'Eberth sur gélose, en boîte de Roux, à 37°, pendant 18 heures. On émulsionne ces cultures dans de l'eau physiologique; après avoir ajouté de l'éther, on agite et on laisse au contact pendant 10 heures. Au bout de ce temps, la stérilisation est complète. Après décantation, l'éther

qui surnage est rejeté, et à l'aide du vide l'éther dissous est évaporé. Il est fait un mélange à parties égales d'émulsions préparées avec plusieurs races de bacilles typhiques. Ce vaccin contient 400 millions de bacilles par centimètre cube.

L'autolysat est préparé de la façon suivante:

Des cultures sur gélose qui ont été laissées à l'étuve à 37° pendant 24 à 48 heures sont émulsionnées dans de l'eau physiologique. L'émulsion est mise à l'étuve à 37° pendant 48 heures et agitée fréquemment. Puis on centrifuge. Seul le liquide qui surnage est recueilli, transvasé et additionné d'éther. On laisse au contact pendant 8 heures. L'éther qui surnage est ensuite rejeté et l'excès d'éther dissous est évaporé par le vide. On fait ainsi des solutions d'extraits microbiens avec diverses races de bacilles typhiques; par mélange à parties égales, on obtient un autolysat polyvalent stérilisé ne contenant pas de corps bacillaires. Il n'est ni chauffé, ni filtré, ni additionné d'antiseptique conservateur.

Pour la vaccinothérapie, M. Vincent recommande particulièrement son autolysat concentré. Il est résorbé plus vite et donne lieu ainsi à une sécrétion plus rapide d'anticorps spécifiques. Les expériences faites avec l'autolysat permettent de mettre sur le même plan les résultats obtenus avec le vaccin de Vincent et ceux donnés par les vaccins chauffés à 53-56 degrés.

Ce vaccin a un pouvoir bactéricide intense.

On fait une injection de 1 cc., qui peut être répétée 3 ou 4 jours après.

Vincent a traité 34 typhiques par son autolysat; il n'a eu aucun décès. Il a constaté, en outre, 4 guérisons et une

amélioration rapides chez 16 malades. Tous ont éprouvé une amélioration notable après la première injection.

Thiroloix a utilisé le vaccin polyvalent bacillaire de Vincent. Après vérification du diagnostic par l'hémoculture, il inocule le premier jour 1/2 cc. matin et soir; le deuxième jour, 1/2 cc. le matin. A la période d'apyrexie, il fait une nouvelle injection d'un demi-centimètre cube dans le but d'éviter les rechutes.

Ce vaccin polyvalent, employé également par Sablé (8 cas) et par Variot (16 cas) a donné des résultats aussi satisfaisants.

Enfin, *Emile Weil* a publié 16 cas de typhoïde traités par l'autolysat, et *Comby* 3. Ces deux auteurs n'ont eu qu'à se louer de l'emploi de ce vaccin.

CHAPITRE II

LA VACCINOTHÉRAPIE AVEC LE VACCIN DE CHANTEMESSE

Chantemesse et Widal firent en 1887, 1889 et 1892, une étude expérimentale sérieuse de l'immunisation et de la thérapeutique de l'infection typhique. Ils furent les premiers à montrer qu'avec des cultures de bacilles d'Eberth tués par la chaleur, on peut prévenir l'infection typhique chez l'animal. Le principe de la vaccination antityphique était ainsi posé. A ce moment, ces auteurs stérilisaient leurs cultures par un chauffage à 100° ; cette température excessive détruisait, du moins en partie, les principes immunisants de la toxine typhique.

Le vaccin que prépare actuellement Chantemesse est stérilisé par un chauffage à 56° et faiblement antiseptisé. Il contient 1.200 millions de bacilles par centimètre cube. Pour vacciner un homme de poids moyen, il faut injecter 3 milliards de bacilles typhiques tués, répartis en quatre injections pratiquées à intervalle de 7 à 14 jours. On fait les injections au niveau de l'extrémité inférieure du deltoïde, à doses progressivement croissantes : 1/4, 1/2 3/4 et 1 cc.

Mais pour la vaccinothérapie, Chantemesse prépare un vaccin dilué qui contient, par centimètre cube, 60 millions de bacilles typhiques tués par la chaleur.

Il est particulirement recommandé d'en user tout à fait

au début de la maladie, après avoir vérifié le diagnostic par le séro de Widal ou l'hémoculture.

Dosage du vaccin. — En appliquant la vaccinothérapie aux typhiques avec les précautions nécessaires, les inconvénients de cette thérapeutique seront réduits à la nullité.

« Lorsqu'une dothiénentérie est au début ou lorsqu'elle est dans la phase d'incubation, il faut avoir recours à des doses faibles pour éviter de provoquer une phase négative dont la durée, ne fût-elle que de quelques heures, pourrait peut-être donner l'essor à la maladie. »

Comme tous les remèdes actifs, le vaccin doit être dosé, non pas par fractions de milligrammes, mais par la numération des bacilles que l'on injecte. Suivant Chantemesse, chaque bacille chauffé est un petit sac de poison, et la quantité de toxine qu'on introduit dans l'organisme est proportionnelle au nombre de bacilles injectés. Ceux-ci se comptent par le procédé qui sert à la numération des globules rouges. On ne doit pas accepter un vaccin dont on ne connaît pas la numération bacillaire exacte. Car l'activité d'un vaccin varie dans des termes considérables, et cette dernière est en rapport avec le nombre de bacilles contenus dans un centimètre cube.

En résumé, la vaccinothérapie est une méthode de traitement qui nécessite la « connaissance pathogénique » du remède. Convenablement conduite, elle exalte les défenses naturelles que l'organisme oppose à la maladie.

Technique. — L'injection se fait, comme avec les autres vaccins, au niveau de l'insertion inférieure du deltoïde. Avec une seringue stérilisée, on puise le vaccin dans une ampoule et on l'injecte sous la peau que l'on touche, avant et après l'injection, à la teinture d'iode. Dans les cas ordi-

naires, la première injection doit être de 40 à 60 millions de bacilles chauffés; la seconde, pratiquée cinq jours plus tard, sera moitié moindre; la troisième et la quatrième, s'il est nécessaire de les pratiquer, ne seront que de 15 à 20 millions de bacilles. Si l'on se trouve en présence d'une forme hypertoxique, ou d'un cas soigné tardivement, il convient d'utiliser les doses moindres par crainte de provoquer, par l'apport brusque d'une trop grande masse de toxine, l'apparition d'une phase négative. On se conduira de même à l'égard des sujets qui sont dans la période d'incubation de la maladie.

Les doses seront dans ce cas du quart ou du tiers plus faibles que les chiffres indiqués ci-dessus.

Il faut s'abstenir s'il y a menace de perforation intestinale.

La vaccinothérapie n'est pas une contre-indication des bains, bien au contraire. Elle s'associe utilement aux préceptes de la thérapeutique et de l'hygiène individuelle et alimentaire, que l'on suit habituellement en pareil cas.

CHAPITRE III

AUTOVACCINATION ANTITYPHIQUE

Travaux de MM. O. Josué et F. Belloir

Josué et Belloir traitent, depuis quelque temps, les fièvres typhoïdes, par l'autovaccination, et les résultats obtenus sont suffisamment satisfaisants pour que nous faisions une place, dans notre travail, à cette dernière méthode. C'est le bacille d'Eberth du malade même qu'ils emploient pour faire le vaccin. Dès l'entrée à l'hôpital d'un malade suspect de typhoïde, on fait une hémoculture. Avec une dizaine de centimètres cubes de sang du malade, on ensemence un ballon qui contient 150 cc. de bouillon peptoné, très légèrement et très exactement alcalinisé. Le tout est mis à l'étuve à 37°, et, en général, au bout de 24 heures, le bouillon présente toutes les apparences d'une hémoculture typhique à bouillon uniformément trouble, sans pellicule à la surface. Au bout de 48 heures d'étuve, on peut facilement reconnaître l'existence du bacille d'Eberth, mobile dans les préparations examinées à la cellule à rigole, et ne prenant pas le Gram sur les préparations fixées; on l'identifie ensuite, si c'est nécessaire. Avec le liquide de l'hémoculture même, on fait un vaccin, en tuant les bacilles par la chaleur à 58° pendant six heures. Il ne reste plus qu'à compter le nombre des bacilles par centimètre cube, ce qui se fait aisément,

avec un peu d'habitude, à l'hématimètre de Malassez. On injecte trois fois 200 millions de bacilles à douze heures d'intervalle. Mais si la température dépasse encore 38° cinq jours après la première vaccination, il est utile de pratiquer une nouvelle injection de 200 millions de bacilles.

Douze malades avaient été traités par cette méthode, le 10 août 1913. Les résultats ont été satisfaisants :

1° Dans les formes très graves (5 cas), la maladie évolue, après vaccination, comme une typhoïde de moyenne intensité, et se termine favorablement dans un laps de temps variant de trois semaines à un mois d'évolution totale ;

2° Dans les formes moyennes (5 cas), on obtient une sédation rapide, et, d'ordinaire, la diminution de fréquence du pouls précède la chute thermique. Parfois, l'évolution se prolonge avec oscillations de 37° à 38° et une nouvelle injection amène la guérison définitive ;

3° Dans les formes bénignes (2 cas), la sédation est souvent immédiate.

Il n'y a jamais eu d'accidents attribuables à l'autovaccination. L'injection est le plus souvent indolore ; dans certains cas, elle est douloureuse, et la douleur, qui n'a jamais été très vive, peut persister plusieurs heures et même quelques jours. On n'a jamais observé de lymphangite, de tuméfaction ou d'abcès. D'ordinaire, il n'y a pas eu de réaction générale à la suite des injections, et quand cette réaction s'est produite elle a toujours été légère.

On n'a pas observé d'hémorragie intestinale ; dans un seul cas seulement, il s'est produit une rechute légère au 18e jour de la maladie.

En général, le système cardio-vasculaire se trouve bien

du traitement par l'autovaccination. Le pouls est le plus souvent ralenti, fort et bien frappé. Dans un seul cas, Josué et Belloir ont observé de la tachycardie.

Il convient d'ajouter que chez tous les malades soumis à l'autovaccination, on a continué les bains et les autres prescriptions habituelles de la thérapeutique antityphique.

En résumé, l'autovaccination, d'après les conclusions de Josué et Belloir, apparaît comme une méthode extrêmement utile, qui permet d'améliorer, dans une large mesure, les résultats obtenus par la thérapeutique courante.

Nous devons ajouter cependant que certains n'ont pas obtenu des résultats aussi satisfaisants que ceux de Josué et Bellqir. Dufour, en prenant soin de ne pratiquer des injections de vaccin qu'à une partie seulement des dothiénentériques de son service, a observé une évolution à peu près analogue chez les malades injectés et chez les malades traités par la thérapeutique habituelle.

QUATRIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

INCIDENTS ET ACCIDENTS DUS OU IMPUTÉS A LA VACCINOTHÉRAPIE

Réaction locale. — La réaction inflammatoire qui se produit au point d'inoculation est l'incident le plus fréquent et aussi le plus anodin qui puisse survenir au cours de la vaccinothérapie. A l'endroit où a été faite l'injection, se produit très souvent une rougeur plus ou moins étendue avec infiltration des téguments. Ces phénomènes se produisent rapidement après la piqûre et disparaissent généralement au bout de 48 heures. La réaction serait plus forte avec les vaccins bacillaires qu'avec les autolysants. Avec le virus sensibilisé de Besredka, la réaction n'est jamais très intense. Ce serait là, d'après Chantemesse, une sous-cuti-réaction qui aurait la même valeur diagnostique que les réactions consécutives aux injections de tuberculine chez un bacillaire.

Quant aux abcès signalés par certains auteurs, ils sont vraisemblablement dus à la contamination du vaccin.

Réaction splénique. — La rate augmente assez souvent de volume, à la suite d'une injection de vaccin antityphique, au cours d'une fièvre typhoïde. Cette manifestation

est surtout fréquente et marquée lorsqu'on emploie l'autolysat de Vincent. L'augmentation de volume présentée par la rate peut être considérable ; en moyenne elle atteint 8 à 10 cc. Cette hypertrophie n'est d'ailleurs que momentanée et ne présente aucune gravité. Dans deux cas seulement (observation de Fraenkel et Callison) il s'est produit une *rupture* de cet organe entraînant la mort du sujet.

Réaction générale. — Habituellement, à la suite d'une injection de vaccin, il se produit une élévation de température, légère et transitoire, accompagnée d'abattement et de dépression ; mais ces phénomènes cèdent rapidement la place à une amélioration de l'état général concomittante d'un abaissement progressif de la température.

Anaphylaxie. — Phase négative. — Il a été signalé une aggravation des phénomènes morbides à la suite d'injection de vaccin antityphique. Ces manifestations sont-elles véritablement sous la dépendance de la vaccinothérapie ? Dans ces cas sommes-nous en présence de phénomènes anaphylactiques ? Avant d'augmenter le pouvoir antitoxique du sérum, le vaccin antityphique peut entraîner un fléchissement des propriétés bactéricides des humeurs. C'est cette période qui constitue la phase négative. A l'occasion de la deuxième injection de vaccin, on peut constater encore un second appauvrissement du sang en substances défensives. Cette diminution du pouvoir bactéricide du milieu intérieur serait proportionnelle à la quantité d'antigène introduite dans l'organisme. MM. Chantemesse, Sacquépée, Chevrel et Thiroloix ont publié des observations où cette phase négative s'est manifestée d'une façon particulièrement évidente.

A la suite de ces considérations il convient de recommander d'injecter des doses minimes de vaccin dans les cas graves et avancés où l'apparition de ce choc anaphylactique pourrait avoir de graves conséquences.

Appendicite et cholécystite. — Netter a signalé la production de poussées de cholécystite et d'appendicite, au cours de typhoïdes traitées par la vaccinothérapie. Clements et Dawson ont relaté antérieurement à Netter, un cas de cholécystite au cours de la vaccinothérapie. MM. Brouardel et Giroux, M. Thiroloix rapportent des cas analogues.

Hémorragies intestinales. — Les hémorragies intestinales ne sont pas plus fréquentes au cours de la dothiénentérie, traitée ou non par le vaccin. M. Boînet estime que, loin de favoriser la production de ces hémorragies, la vaccinothérapie les rend plus rares en favorisant la cicatrisation rapide des plaques de Peyer. « Le traitement est de nature à diminuer l'étendue et la profondeur des plaques de Peyer, à favoriser leur cicatrisation et à éviter ainsi, dans la mesure du possible, les hémorragies intestinales et les perforations intestinales » (Boinet). Cela est vrai, lorsque la vaccinothérapie est pratiquée dans les dix premiers jours, mais dans les cas où elle est faite tardivement, il semblerait que ces accidents aient pu relever de cette méthode thérapeutique.

CHAPITRE II

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Il est inutile d'essayer de tracer une technique générale pour la pratique de la vaccinothérapie. A l'heure actuelle, il existe des quantités de vaccins, des quantités de médecins qui les emploient, et surtout des quantités de méthodes. Il est une règle générale que l'on peut cependant énoncer: la vaccinothérapie doit être appliquée le plus précocement possible. C'est surtout dans les dix premiers jours de la maladie qu'elle sera efficace. Dès que le diagnostic aura été porté et confirmé par le séro-diagnostic ou par l'hémoculture, on pratiquera immédiatement la bactériothérapie. Elle renforce les réactions de défense de l'organisme, en augmentant la quantité des substances immunisantes. On constate chez les malades vaccinés une augmentation du pouvoir bactéricide du sérum et une production d'anticorps plus considérables et plus rapides que chez les non vaccinés. La vaccinothérapie a-t-elle des contre-indications? On n'est pas encore nettement fixé sur ces dernières. Mais il vaut mieux s'abstenir dans cas d'hémorragies intestinales et dans les cas graves qui n'ont pu être traités au début.

De même, lorsque la maladie est parvenue à un stade

avancé et que la mégalosplénie est très accusée, il y a lieu de s'abstenir d'injecter du vaccin.

Il ne faut pas oublier que cette méthode thérapeutique nouvelle n'exclut en rien l'emploi simultané des autres moyens dont le médecin dispose: bains, tonicardiaques et toniques généraux.

CHAPITRE III

TOXICITÉ DES VACCINS ANTITYPHIQUES

On s'est demandé, avec juste raison, si, en pratiquant la vaccinothérapie, on ne commettait pas un geste imprudent, puisqu'on introduisait dans un organisme affaibli et intoxiqué des produits doués d'un certain pouvoir toxique. Aussi la question de la toxicité des vaccins antityphiques était-elle des plus importantes. Elle a été abordée et résolue par MM. Auguste Lumière et J. Chevrotier qui, dans une communication à l'Académie des sciences (2 juin 1913), nous ont donné les résultats de leurs recherches. Ils ont préparé un vaccin antityphique, un vaccin antiparaptyphique, un vaccin anticolique et un vaccin polyvalent, à la fois antityphique, antiparatyphique et anticolique, au moyen de cultures sur agar, maintenues à l'étuve à 37° pendant 48 heures. Chaque culture émulsionnée dans 15 cc. d'eau salée à 9 0/00 a été additionnée de 20 0/0 d'éther, dont on se débarrassait ensuite par évaporation dans le vide, après 48 heures de contact à la température de 20°. La stérilité du vaccin a été contrôlée par tentatives de culture sur agar et en bouillon, tentatives dont le résultat a toujours été négatif.

Ces vaccins contenaient de 590 à 770 millions de microorganismes par centimètre cube.

Les expériences faites sur des cobayes, d'un poids moyen de 400 grammes, ont donné les résultats suivants:

1° *Vaccin antithpyique:* par voie sous-cutanée 7 cc.; par voie intra-péritonéale et intra-veineuse 3 cc.; par ingestion, 2 doses de 10 cc. paraissent inoffensives;

2° *Vaccin antiparatyphique:* par voie sous-cutanée 7 cc. Les doses maximum pratiquement injectables, soit 10 cc. par voie intra-péritonéale et 3 cc. par voie intra-veineuse (directement dans le cœur) ne tuent pas. Deux injections de 10 cc. n'amènent aucun trouble;

3° *Vaccin anticolique:* par voie sous-cutanée 10 cc. Par voie intra-péritonéale 10 cc. ne tuent pas les animaux soumis à l'expérience; mais, par contre, l'injection directe dans le sang permet de tuer le cobaye à la dose de 2 cc.; par voie gastrique 20 cc. ne déterminent aucun trouble;

4° On a préparé un *vaccin polyvalent* en mélangeant par parties égales les trois vaccins; donné à dose aussi élevée que possible, c'est-à-dire 20 cc. par injection sous-cutanée ou intra-péritonéale ou encore par voie gastrique, et 4 cc. en injection dans le cœur, ce vaccin n'a jamais été mortel pour les cobayes auxquels on l'a administré.

A des doses beaucoup plus fortes on peut déterminer une profonde intoxication. Les phénomènes agoniques et les altérations fonctionnelles ou organiques sont les mêmes, qu'il s'agisse de vaccins typhique, paratyphique ou colique. Les animaux meurent en hypothermie avec ralentissement progressif de la respiration et de la circulation.

A l'autopsie on constate, dans tous les cas, une congestion très marquée de l'intestin avec ecchymoses, une vive réaction des ganglions mésentériques, de la congestion du foie, des reins, des capsules surrénales et quelquefois de l'ascite hémorragique.

En fin de compte, Lumière et Chevrotier concluent de la façon suivante:

1° Les vaccins étudiés sont fort peu toxiques pour le cobaye;

2° Il n'y a pas de relation entre la toxicité des cultures virulentes, que nous avions déterminée dans une étude précédente, et la toxicité des vaccins correspondants;

3° Les toxicités des vaccins ne s'ajoutent pas, alors que celles des cultures s'additionnent intégralement.

CHAPITRE IV

LES EFFETS DE LA VACCINOTHÉRAPIE SUR L'ORGANISME ET SUR LA MALADIE

Etat général. — Pratiquée dans des conditions voulues, la vaccinothérapie peut donner des résultats parfois surprenants. Très fréquemment, à la suite des injections de vaccin, on constate une amélioration nette et rapide. La tumeur disparaît, le malade paraît plus éveillé et prend intérêt à ce qui se passe autour de lui. Chez certains malades, après les injections de vaccin, la maladie subit une rémission et continue à évoluer sous les apparences d'une infection très bénigne, sans inspirer d'inquiétude.

Ces modifications peuvent apparaître après la première injection; mais le plus souvent elles sont un peu plus tardives et ne se montrent qu'après la troisième ou la quatrième.

Température. — On voit quelquefois la température s'élever le soir de l'injection; cette élévation passagère traduit la réaction de l'organisme vis-à-vis de l'antigène inoculé. D'ailleurs, cette réaction thermique, fait souvent défaut.

Quant à l'action sur l'ensemble de la courbe, elle est soumise à de très grandes variations. Dans les cas heureux, on voit, après une ou deux piqûres, la température baisser progressivement. Dans d'autres, elle résiste aux premiè-

res sollicitations vaccinales pour céder à de nouvelles sommations plus énergiques. Enfin, il peut arriver que la température ne soit pas influencée et que la courbe évolue comme dans les cas non traités.

Appareil digestif. — On peut observer des changements dans l'état de la langue, qui devient plus propre et plus humide. La diarrhée diminue et même disparaît. Toutes ces variations sont d'ailleurs en rapport avec celles de l'état général.

Appareil urinaire. — Il se produit assez souvent une diurèse abondante dans les 24 heures qui suivent l'injection. Pendant toute la durée de la maladie, le taux des urines reste assez élevé chez les vaccinés.

M. Vincent a pu déterminer une sécrétion abondante d'urine, en vaccinant un typhique qui présentait une néphrite grave avec anurie.

En même temps, on constate une augmentation de la pression sanguine de 1 à 3 millimètres. La crise urinaire n'est pas exclusivement déterminée par cette élévation de la pression sanguine, qui n'est ni constante, ni considérable. Elle serait due surtout au vaccin introduit dans l'organisme qui exercerait sur les reins une action stimulante.

Appareil cardio-vasculaire. — En général, le pouls se ralentit et devient fort et bien frappé. Dans un seul cas, Josué et Belloir ont observé de la tachycardie avec mollesse du pouls. Emile Weil a constaté que chez certains malades, le pouls était faible, alors que les bruits du cœur étaient ralentis et bien frappés; il conseille dans ces cas, de prescrire de l'adrénaline. Enfin Sabié a remarqué que, pen-

dant la convalescence, des malades, traités par le vaccin, avaient présenté de l'asthénie cardiaque.

Appareil respiratoire. — Les phénomènes pulmonaires si fréquents au cours de la fièvre typhoïde, ne sont en rien influencés par la bactériothérapie.

Foie. — Assez souvent le lobe gauche du foie et la vésicule biliaire augmentent de volume. La matité hépatique peut s'accroître de un centimètre. La vésicule biliaire est parfois grosse et douloureuse à la pression.

Système nerveux. — Les effets sur le système nerveux sont les plus fréquents et les plus surprenants La prostration, le délire, la céphalée disparaissent rapidement. Dans les formes ataxo-adynamiques on peut observer des transformations complètes et rapides du malade, que l'on voit revenir à lui et se ressaisir sans tarder.

Durée de la maladie. — Les malades de M. Ardin-Delteil ont tous guéri dans un temps assez court. Chez 32 malades injectés du premier au dixième jour, la durée moyenne de la maladie fut de 23,4 jours. Chez 16 malades injectés au-delà du dixième jour, elle a été de 34,6 jours; ce qui fait une moyenne de 26, 84 jours pour les malades vaccinés, contre 32,7 pour les malades non vaccinés.

Dans les observations de M. Variot, 4 fois sur 16 la défervescence s'est produite au quinzième jour.

Sur les huit cas de Sablé, une fois l'apyrexie s'est produite au quatorzième jour et une fois au dixième. Chez les autres malades la durée de la période fébrile n'a pas été modifiée.

Les dix malades de Josué et Belloir ont présenté une moyenne de 20,7 jours de maladie.

Sacquépée et Chevrel, pour les 28 cas qu'ils ont traités ont observé une diminution de la durée moyenne de la dothiénentérie de six jours environ. Dans 4 cas, sur les 36 publiés par Vincent, l'apyrexie est survenue deux à trois jours après l'injection. Pour d'autres, l'apyrexie n'est survenue que huit à dix après. Enfin, dans la plus grande partie des observations, la durée moyenne de la maladie n'a pas été sensiblement abrégée.

Emile Weil a constaté que chez ses malades, la courbe arrivait à la normale au bout de dix à 20 jours.

Thiroloix et Netter ont observé des modifications analogues, mais moins sensibles.

Par contre, dans les observations publiées par M. Roques, dans sa thèse et émanant des services de Rispail, Mossé et Baylac, la durée moyenne des cas cités n'est guère au-dessous de celle des dothiénentéries soignées par les méthodes habituelles.

Rechutes

	Non traités	Traités
Ardin-Delteil	9,75 %	4,16 %
Variot	2 rechutes sur 16 cas	
Josné et Belloir	1 rechute sur 12 cas	
Emile Weil	1 rechute sur 16 malades	
Thiroloix	2 rechutes sur 6 cas	
Déléarde et Leborgne	2 rechutes sur 6 cas	
Netter	16 % de rechutes chez les malades traités 25 % chez les non traités	
Roques	6 rechutes sur 24 cas	

Mortalité. — Les statistiques de mortalité sont extrêmement variables et il est bien difficile, à l'heure actuelle,

d'établir un pourcentage moyen exact de la mortalité chez les malades traités par la bactériothérapie. Nous ne pouvons que présenter des résultats isolés, incapables à eux seuls de donner une idée d'ensemble:

	Cas traités	Cas non traités
Netter	7,14 0/0	18,18 0/0
Meakins et Forster	2,4 0/0	13 0/0
Petrovitch	2,24 0/0	12,8 0/0
Ardin-Delteil	2,08 0/0	8,38 0/0
Sacquépée	7,1 0/0	10,5 0/0
Thiroloix	14 0/0	10 0/0
Variot	6,6 0/0	
Sablé	25 0/0	
Josué et Belloir	8,33 0/0	
Vincent	2,77 0/0	
Déléarde et Leborgne	32 0/0	
Rieux	12,42 0/0	
Roques	20,83 0/0	

Le tableau publié par M. Netter, et que nous reproduisons après l'avoir mis au courant, rapporte 1,503 cas émanant de 56 auteurs, donnant 4,95 décès 0/0 et 7,57 rechutes 0/0.

AUTEURS	DATES de publication	NOMBRE DE CAS	DÉCÈS	RECHUTES	VACCINS UTILISÉS	DOSES	NOMBRE D'INJECTIONS ET INTERVALLES	APPRÉCIATIONS
Eugène Fraenkel...	1893	57	5		Cultures dans bouillon de thymus de 3 jours chauffées à 58°.	1/2 cmc.	Tous les jours en arrivant à 1 cmc.	Favorable.
Petruschky	1902	17	0	0	Cultures stérélisées par la chaleur avec ou sans sérum antityphique.	10 à 20 millions de bacilles.	Deux fois par jour.	Diminue la gravité et la durée.
Richardson.....	1907	21	2	1	Extraits de cultures chauffées.	Idem.		Diminue la proportion des rechutes. Modifie peu la mortalité.
—	1908	19		1	Idem.	10 à 100 millions.		
—	1912	28		5	Idem.	Idem.		
Pescarolo et Quadrone.....	1908	20			Cultures vivantes de 15 à 20 jours chauffées à 45° ou 50°.	1/2 cmc.	Intervalle de 4 à 7 jours.	Favorable. Les bacilles disparaissent du sang.
Ileman.....	1908	1	0	0	Cultures stérélisées par la chaleur.	1.000 millions.	Idem.	Effet douteux.
Waters et Eaton....	1909	30	2	5	Cultures stérélisées par la chaleur.	25 à 30 millions.	Souvent répétées. Intervalles variables.	Favorable.
—	1909	4	—	—				
—	1911	35	—	—				
Semple	1909	9	2	2	Cultures stérélisées par la chaleur.	8 à 30 millions.	Idem.	Très favorable.
—	1912	55	—	—	Auto puis stock-vaccin.	100 millions.		
Smalman.....	1909	36	3	0	Idem.	100, 300 35 millions.	Tous les 3 jours.	Très favorable.
Kennedy.	1909	1	0	0	Cultures stérélisées par la chaleur.	50 millions.	Tous les 4 jours.	Très favorable.
Behrend.....	1909	12	0	0	Idem.			Favorable.
Nichols.....	1909	11	0	2	Idem.			Effet douteux.
French	1909	1	0	0	Idem.			Favorable.

Ramsburg	1909	1	0	0	Idem.		800 millions.	Favorable.
Raffin	1909	1	0	0	Idem,			Favorable.
Wood	1909	1	0	0	Idem.			Diminue la durée.
Pollak	1909	1	0	0	Autovaccin.			Favorable.
Wilson	1910	6	0	0	Autovaccin.	250 à 500 millions.	1 à 3 injections.	Favorable.
Sappington	1910	22	3	0	Vaccin stérilisé par la chaleur.	5 à 70 millions.	Deux jours de suite.	Favorable.
Martin	1910	2	1	0	Idem.			Douteux.
Hollis	1910-11	51	2	8	Cultures chauffées.	10 à 250 millions.		Favorable. Dispense de bains froids.
Simons	1911	6	1		Idem.			Favorable.
Sadler	1911-12	VI	9		Idem.	2 à 4 millions.	Tous les 3 à 4 jours.	Favorable.
O. Connor	1911	1	0	0	Idem.			Favorable.
Callison —	1911 1912	24 14	5	1	Idem.	500 à 1000 millions.	Tous les 2 à 3 jours.	Très favorable.
Méakins et Foster	1911	41	1	1	Idem.	1.000 millions.	Tous les 8 jours.	Très favorable.
Mac-Langhlin	1911	13	0	0	Idem.	1.000 millions.	Idem.	Favorable.
Anders	1911	8	0	1	Idem.	25 à 50 millions.	Toutes les 72 heures.	Douteux.
Duncan	1911	6	0	0	Idem.	50 à 1.000 millions.	Une ou deux.	Très favorable.
Elliot	1911	3	0	0	Idem.	Idem.		Favorable les 10 premiers jours.
Fletcher	1911	14	2	1	Idem.	500 millions.	Intervalle de 10 jours.	Très favorable.

AUTEURS	DATES de publication	NOMBRE DE CAS	DÉCÈS	RECHUTES	VACCINS UTILISÉS	DOSES	NOMBRE D'INJECTIONS ET INTERVALLES	APPRÉCIATIONS
Courmont.....	1912	39	3	8	Cultures de bouillon chauffées.	100 cmc. en lavement.	Deux lavements par jour.	Favorable.
Renaud,.....	1912	4			Cultures stérilisées par les rayons ultra-violets.	Idem.		Favorable.
Ardin-Delteil.....	1912 1913	37 11	0 1	1 1	Vaccin sensibilisé de Besredka.	1.000 millions.	3 à 4 jours d'intervalle.	Très favorable.
Boinet.....	1913	15	0	0	Idem.	2.000 millions.	4 jours consécutifs.	Très favorable.
Thiroloix	1913	10	0		Vaccin polyvalent stérilisé par l'éther.	200 millions.	3 en 36 heures.	Très favorable.
Pétrowitch.....	1913	460	15		Vaccin stérilisé par la chaleur.	30 millions.	3 injections au maximum séparées par 10 jours.	Très favorable.
Vincent.....	1913	34	0		Vaccin et antolysat polyvalents stérilisés par l'éther.	30 millions.	Idem.	Favorable.
Sacquépée.....	1913	28	2		Vaccin stérilisé par la chaleur.	100 à 700 millions.	Idem.	Favorable. Accidents possibles.
Delearde.....	1913	6	2	2	Vaccin s. de Besredka.			Défavorable.
Netter	1913	14	1	3	Idem.	25 à 1.000 millions 500 millions actuellement.	3 jours consécutifs.	Favorable.
Josué et Belloir....	1913	12	1	1	Auto-vaccin.	200 millions.	3 injections de 12 en 12 heures.	Favorable.
Rispail..... (Thèse de Roques)	1913	14	3	3	Vaccin sensibilisé de Besredka.	1 milliard.	De 3 à 5 injections.	Douteux.

Mossé (Thèse de Roques)	1913	8	1	1	Vaccin de Besredka.	1 milliard.	De 3 à 5 injections.	Favorable.
Baylac (Thèse de Roques)	1913	2	1	1	Vaccin de Besredka.	1 milliard.	3 injections.	Défavorable.
Comby	1913	3			Autolysat de Vincent.			Favorable.
G. Brouardel	1913	1						?
Rieux et Louis	1913	16	2					Favorable.
Emile Weil	1913	16		0	Autolysat de Vincent.		Plusieurs jours.	Favorable.
Sablé	1913	8	2		Vaccin de Vincent.			Favorable.
Chantemesse	1913	7			Vaccin de Chantemesse.	Petites doses.		Favorable.
Variot	1913	16	1		Vaccin de Vincent.			Favorable.
Weill-Hallé	1913	6						Favorable.
Dufour	1913	6						?
Nicolle	1913	3			Vaccin de Nicolle.			Favorable.
Euzière	1913	8	0		Vaccin de Besredka.	1/2 à 1 milliard de bacilles.	2 à 4 injections.	Très favorable.
Hirtz et Gauchery	1914	20	1	3	Vaccin sensibilisé vivant de Beresdka.	1 à 2 milliards de bacilles.	A deux jours d'intervalle 3 à 5 injections.	Favorable.

CONCLUSIONS

A l'heure actuelle, on peut dire que toute dothiénentérie, non compliquée d'hémorragie intestinale et vue dans les 10 à 12 premiers jours, peut, sans danger, être traitée par la vaccinothérapie. On devra appliquer parallèlement le traitement habituel des fièvres typhoïdes (balnéothérapie, antipyrétiques, toniques généraux et cardiaques).

Le médecin a plusieurs vaccins à sa disposition, dont les plus connus sont ceux de Besredka, Vincent et Chantemesse. Les doses moyennes que l'on peut employer sont de 1 à 2 cc, pour le vaccin de Besredka. Le nombre des injections peut aller de 2 à 6, en ayant soin de les espacer. Il vaut mieux, en effet, pratiquer des injections séparées par quelques jours, afin de pouvoir, dans les formes prolongées, tenir le malade sous l'action continue du vaccin, sans être obligé de recourir à de trop nombreuses inoculations.

Cette méthode thérapeutique ne fait courir aucun risque au malade, si l'on a soin, lorsqu'on est appelé après le dixième jour ou lorsqu'on se trouve en présence de formes particulièrement graves, de n'user du vaccin qu'à doses modérées.

D'autre part, la vaccinothérapie a, dans l'ensemble, fourni des résultats assez satisfaisants. Sur les 2020 cas traités jusqu'ici, il y a eu 117 décès ; ce qui donne un pour-

centage de 5,43, alors que la mortalité moyenne de la typhoïde non soignée par la bactériothérapie est de 9,9 0/0.

Pour ce qui est de la durée de la maladie, les résultats varient avec les séries. Alors que l'on voit, dans des séries heureuses, la période pyrétique ne durer que 16 à 21 jours (Hirtz). dans d'autres elle ne paraît pas être sensiblement diminuée.

Néanmoins, nous nous trouvons en présence d'un moyen thérapeutique intéressant et digne d'être encouragé. Plus tard, lorsque l'expérimentation se sera étendue à un plus grand nombre de cas, lorsque la méthode aura été soumise à une technique plus éclairée et plus précise, le médecin trouvera là, sans doute, un moyen efficace pour disputer à la maladie le terrain que lui aura laissé la vaccination préventive.

BIBLIOGRAPHIE

ARDIN-DELTHEIL, NÊGRE (L.) et RAYNAUD. — La vaccinothérapie de la fièvre typhoïde. Province Médicale, 11 janvier 1913. Comptes rendus des séances de l'Académie des sciences, 2 déc. 1912.

— Réactions humorales des malades atteints de la fièvre typhoïde, traités par le vaccin de Besredka. C. R. Soc. biologie, 22 fév. 1913, p. 371.

BESREDKA. — De la vaccination par les virus sensibilisés. Bull. de l'Institut Pasteur, 30 juin 1912. Vaccinations antityphiques. Bases expérimentales. Bul. de l'Institut Pasteur, 15 août 1913.

BIDAULT. — Journal de médecine et de chirurgie pratique, 10 mars 1913.

BIRT. (G.). — Sur le traitement de la fièvre typhoïde par le vaccin antityphique. Journ. of the arm. med. corps., sept. 1906.

BOINET. — Vaccinothérapie de la fièvre typhoïde par le virus de Besredka. Comptes rendus des séances de la Société de biologie, 14 mars 1913.

BROUARDEL (G.) et GIROUX. — Vaccinothérapie dans un cas de fièvre typhoïde grave. Appendicite et cholécystite. B. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris, séance du 5 déc. 1913.

CASTAIGNE. — Journal Médical français, 15 oct. 1913.

Chantemesse. — Société médicale des hôpitaux, séance du 13 juin 1913.

— Bulletin de l'Académie de Médecine: séance du 31 janvier 1911, séance du 5 décembre 1911, séance du 19 décembre 1911, séance du 14 mai 1912, séance du 11 mars 1913, séance du 22 avril 1913.

— Presse médicale, 24 décembre 1902.

— Monde médical, 15 juin 1913; n° 487, pp. 450 à 469.

— Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 20 janvier 1913.

Chantemesse et Widal. — Archives de Physiologie, 1887.

— Annales de l'Institut Pasteur, 1892, p. 755.

— Annales de l'Institut Pasteur, 1888, p. 54.

Chevrotier. — Bulletin médical de l'Algérie, n° 20, 25 décembre 1912.

Congrès de Washington. La vaccination antityphique, septembre 1912.

Claisse. — Société médicale des Hôpitaux, 28 novembre 1913.

Courmont (J.) et Rochaix (A.). — Comptes rendus de l'Académie des sciences, séance du 10 mars 1911, séance du 20 mars 1911, séance du 27 novembre 1911, séance du 10 avril 1912, séance du 17 février 1913.

— Société médicale des Hôpitaux, séance du 17 mai 1912.

— Presse médicale, 9 juin 1911.

Compte rendu de l'Army Council sur la vaccination antityphique dans the Lancet du 19 mai 1906.

Debove. — Bulletin de l'Académie de médecine, séance du 22 avril 1913, sur un travail de M. Petrovitch.

Dehler. — Munch. med. Wochens, 22 octobre 1907, n° 43, pp. 21-34.

Déléarde et Leborgne. — La Province médicale 21 juin 1913, n° 25, pp. 273-275.

Dumont. — Vaccinothérapie antityphique. B. Soc. med. des hôpitaux de Paris, séance du 24 oct. 1913.

Ferrand (J.) et Coville (R.). — Gazette des hôpitaux, n° 102, 9 sept. 1913, p. 1607.

Grenier, Variot et Dumont. — Vaccinothérapie dans la fièvre typhoïde. B. Société méd. des Hôpitaux de Paris, séance du 24 octobre 1913.

Hallion et Bauer. — Journal médical français, 15 octobre 1913.

Hirtz et Gauchery. — Vingt cas de fièvre typhoïde traités par le vaccin sensibilisé de Besredka. Paris-Médical, 31 janvier 1914.

Hollis. — Le traitement de la fiièvre typhoïde par les vaccins. Académie de médecine de New-York, 15 mars 1910. Analyse in Presse Médicale, 1910, n° 34.

— Le traitement de la fièvre typhoïde par la vaccinothérapie. Médical recor, t. LXXVIII, n° 15, 8 oct. 1910, p. 622.

Josué et Belloir. — A propos de la vaccinothérapie de la fièvre typhoïde (discussion). Société médicale des Hôpitaux de Paris, 18 juillet 1913.

— Autovaccination antityphique. Quinzaine thérapeutique, 10 août 1913.

Kennedy. — Un cas de fièvre typhoïde traité par la vaccination. Journ. of the roy. arm. corps, vol. XXIII, p. 286.

Leishmann. — Traitement de la fièvre typhoïde par le vaccin antityphique. Journ. of. the roy. arm. med. corps, 1907.

Lisbonne et Portes. — Montpellier médical, t. XXXVI, 6 avril 1913.

Lion (G.). — Société médicale des hôpitaux, 5 décembre 1913.

Louis et Combe. — La vaccinothérapie de la fièvre typhoïde. Le Monde médical, 5 nov. 1913.

Lumière (A.) et Chevrotier (J.). — La toxicité des vaccins. Académie des sciences, 2 juin 1913. Presse médicale, 11 juin 1913.

Mauté (A.). — Vaccinothérapie. Consultations françaises, n° 29.

Meakins (I.) et Forster (S.). — Traitement de la fièvre typhoïde par les vaccins (The Canadian med. assoc. journal, juin 1911). Analyse in Presse médicale, 1911, n° 96.

Mihit. — Prophylaxie et vaccinothérapie de la fièvre typhoïde. Journal de méd. int., Paris, 1911, XV, 287.

Netter. — Traitement vaccinothérapique de la fièvre typhoïde. Société méd. des Hôpitaux de Paris, 11 juillet 1913.

Netter, Philbert, Cathala et Durand. — Bulletin de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 24 juillet 1913.

Nicolle (Ch.), Conor (A.) et Conseil (E.). — Comptes rendus de l'Académie des sciences, 15 juillet 1913.

Osborne. — Lancet, 21 avril 1900.

Pescarolo et Quadrone. — Central für Inn. Med., 3 oct. 1908, n° 40, p. 989.

Petrovitch. — Sur la prophylavie et le traitement spécifique de la fièvre typhoïde, à l'occasion d'une épidémie survenue au cours de la campagne actuelle de l'armée serbe. Académie de médecine, 5, 22 avril 1913.

POLLOCK. — Un cas de fièvre typhoïde traité par la vaccination. Journ. of the roy arm. corps, juin 1911.

RANQUE et SENÈZ. — Marseille médical, n° 1, janv. 1913; n° 3, 1er février 1913, p. 73; n° 4, 15 fév. 1913.

RENAUD. — Comptes rendus de la Société de Biologie, séance du 7 janvier 1911.

RÉNON et THIBAUT. — Société de Biologie, séance du 11 janvier 1913.

RIEUX et COMBE. — Vaccinothérapie antityphique. Société médicale des Hôpitaux de Paris, 28 nov. 1913.

RICHARDSON. — Sur l'emploi de cultures typhiques dans le traitement de la typhoïde. Journ. of med. research. XIII, p. 301.

RIMBAUD. — Les résultats d'ensemble des vaccinations antityphiques (Vaccination préventive et vaccinothérapie). Revue de Thérapeutique. Journal médical français, 15 octobre 1913.

RODET. — Province médicale, n° 4, 25 janv. 1913.

— Société médicale des Hôpitaux, 20 déc. 1912.

RODET et LAGRIFFOUL. — Comptes rendus de l'Académie des sciences, 14 mars 1910.

ROUZAUD et CABANIS. — Presse médicale, n° 21, 12 mars 1913.

ROQUES (E.). — Contribution à l'étude de la vaccinothérapie de la fièvre typhoïde, par le virus-vaccin sensibilisé antityphique vivant de Besredka. Thèse de Toulouse, 1913.

SABLÉ. — Traitement de la fièvre typhoïde par le vaccin sensibilisé de Besredka. Journal des sciences médicales de Lille, juillet 1913.

SACQUÉPÉE et CHEVREL. — Sur la vaccinothérapie antity

phoïdique. Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 1er mai 1913.

Sadler. — La vaccination dans le traitement de la fièvre typhoïde. Quart. journ. of. med. V., 1912, p. 193.

Thiroloix. — Société médicale des Hôpitaux, 7 février 1913.

Thiroloix et Bardon. — Société médicale des Hôpitaux, 18 juillet 1913.

Ulenluth et Nesserschmidt. — Deut. méd. Woch, n° 51, 10 décembre 1912.

Variot, Grenet et Dumont. — Société médicale des Hôpitaux, 24 octobre 1913, pp. 372-380.

Variot. — La Clinique infantile, 1er avril 1913, n° 7, p. 193.

Vincent (H.). — Archives de médecine et de pharmacie militaires, 1908.

— Comptes rendus de l'Académie des sciences, 7 février 1910, 21 février 1910.

— Bulletin de l'Académie de médecine: 11 janvier 1910, 11 juin 1910, 21 juin 1910, 24 janvier 1911, 21 février 1911, 14 mai 1912, 7 janvier 1913, 22 avril 1913, 11 mars 1913, 20 juin 1913, 18 mars 1913.

— Le Monde médical: compte rendu du XIIIe Congrès de médecine, n° 466, 25 octobre 1912, p. 951.

Vincent (P.). — Vaccination et sérothérapie de la fièvre typhoïde. Thèse de Montpellier, n° 24, 1913.

Wilson. — Note sur six cas de fièvre typhoïde, traités par les vaccins antityphiques. Journ. of the roy. arm. med. corps, août 1910.

Weil (E.). — La fièvre typhoïde chez l'enfant traitée par la vaccinothérapie. B. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, séance du 18 octobre 1913.

WEINZWEIG. — Vaccinothérapie dans la fièvre typhoïde. Thèse de Paris, février 1914.

WRIGHT. — Brit. med, journ., 1901, p. 1226; 1903, 10 octobre, p. 906.

— Lancet, 19 septembre 1896, p. 807.

— Studies on Immunisation, London, 1909.

— A short treatise on antityphoïdic inoculation, containing and exposition of the principles of the method., 1904.

— Lancet, 1901, 14 septembre, p. 715; 1902, 5 juillet, p. 11; 1900, p. 1556; 1901, 2 mars, p. 609; 1902, 6 septembre, p. 651.

Vu et permis d'imprimer:
Montpellier, le 6 mars 1914
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 5 mars 1914
Le Doyen,
MAIRET.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 11

PREMIÈRE PARTIE — GÉNÉRALITÉS

CHAPITRE PREMIER. — De la vaccinothérapie en général.... 17
CHAPITRE II. — Définition. — Vaccins antityphiques..... 21

DEUXIÈME PARTIE. — LA VACCINOTHÉRAPIE AVEC LE VACCIN DE BESREDKA

Vaccin de Besredka 27
Travaux de Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud..... 29
Travaux de Boinet..... 33
Travaux de Rispail, Baylac et Mossé..... 34
Travaux de Hirtz et Gauchery..... 36
La vaccinothérapie chez l'enfant..... 39

OBSERVATIONS INÉDITES..... 43

TROISIÈME PARTIE. — LA VACCINOTHÉRAPIE AVEC DIVERS AUTRES VACCINS

CHAPITRE PREMIER. — La vaccinothérapie avec le vaccin de Vincent..... 55

Pages

CHAPITRE II. — La vaccinothérapie avec le vaccin de Chantemesse 58

CHAPITRE III. — Autovaccination antityphique 61

QUATRIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — Incidents et accidents 65

CHAPITRE II. — Indications et contre-indications 68

CHAPITRE III. — Toxicité des vacccins antityphiques 70

CHAPITRE IV. — Les effets de la vaccinothérapie 73

Conclusions 78

Bibliographie 80

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!